

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07K 14/715, 19/00, C12N 15/12, 5/10, C12P 21/02, G01N 33/50, C07K 16/16, 16/28, G01N 33/53, C12Q 1/68	A1	(11) 国際公開番号 WO99/67290  (43) 国際公開日 1999年12月29日(29.12.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03351  (22) 国際出願日 1999年6月23日(23.06.99)  (30) 優先権データ 特願平10/214720      1998年6月24日(24.06.98)      JP 特願平10/297409      1998年10月19日(19.10.98)      JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 中外分子医学研究所 (CHUGAI RESEARCH INSTITUTE FOR MOLECULAR MEDICINE, INC.)[JP/JP] 〒300-4101 茨城県新治郡新治村永井153番地2 Ibaraki, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 野村 仁(NOMURA, Hitoshi)[JP/JP] 前田正嗣(MAEDA, Masatsugu)[JP/JP] 〒300-4101 茨城県新治郡新治村永井153番地2 株式会社 中外分子医学研究所内 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)  (81) 指定国    AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title:    NOVEL HEMOPOIETIN RECEPTOR PROTEINS  (54) 発明の名称    新規ヘモポエチン受容体蛋白質  (57) Abstract Novel hemopoietin receptor proteins (proteins having the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 19 and 21); proteins having amino acid sequences derived from the amino acid sequences of the above proteins by modification via deletion, addition or substitution of one or more amino acids; genes encoding these proteins; a process for producing these proteins; and utilization of these proteins and genes.		

## 明細書

### 新規ヘモポエチン受容体蛋白質

#### 技術分野

本発明は新規ヘモポエチン受容体蛋白質、それをコードする遺伝子、それらの製造方法及び用途に関する。

#### 背景技術

種々の細胞の増殖分化、あるいは分化成熟した細胞の機能の賦活化さらには細胞死に関与する体液性因子として数多くのサイトカインの存在が知られている。これらのサイトカインにはそれぞれ特異的な受容体が存在し、これらの受容体は構造上の類似性から幾つかのファミリーに分類されている(Hilton D.J., in "Guidebook to Cytokines and Their Receptors" edited by Nicola N.A. (A Sambrook & Tooze Publication at Oxford University Press), 1994, p8-16)。

一方、受容体間の類似性と比較するとサイトカイン同士の一次構造上の相同性は低く、同一の受容体ファミリーに属するサイトカインメンバーの間でさえアミノ酸レベルでの顕著な相同性は認められない。このことは個々のサイトカインの機能の特異性を説明すると同時に、個々のサイトカインにより誘導される細胞の反応の類似性を説明する。

上記サイトカイン受容体ファミリーの代表的なものとして、チロシンキナーゼ受容体、ヘモポエチン受容体、腫瘍壊死因子(TNF)受容体、トランスフォーミング増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ )受容体の各ファミリーが挙げられ、それぞれのファミリーで異なるシグナル伝達系の関与が報告されている。これらの受容体ファミリーのうち、特にヘモポエチン受容体ファミリーの多くは血液細胞あるいは免疫

はファミリーメンバー間で一応保存されてはいるものの、その相同性はあまり高くない (Murakami M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1991, 88, 11349-11353)。一方、これらヘモポエチン受容体を最もよく特徴付ける配列はむしろ細胞外領域に存在し、特にTrp-Ser-Xaa-Trp-Ser (Xaaは任意のアミノ酸) の5アミノ酸から成るモチーフは殆ど全てのヘモポエチン受容体に保存されており、この配列を利用した新規ファミリーメンバーの探索により新規受容体を取得することが期待される。事実、これまでにIL-11受容体 (Robb, L. et al., J. Biol. Chem. 271 (23), 1996, 13754-13761)、レプチン受容体 (Gainsford T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1996, 93 (25) p14564-8) 及びIL-13受容体 (Hilton.D.J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1996, 93 (1) p497-501) がこのアプローチにより同定されている。

#### 発明の開示

本発明は、新規ヘモポエチン受容体蛋白質、それをコードするDNAを提供する。本発明はまた、該DNAが挿入されたベクター、該DNAを保持する形質転換体、該形質転換体を利用した組換え蛋白質の製造方法を提供する。本発明はさらに、該蛋白質に結合する化合物のスクリーニング方法を提供する。

本発明者らは、これまでに、Trp-Ser-Xaa-Trp-Serモチーフをコードするオリゴヌクレオチドをプローブに用いてブラークハイブリダイゼーションあるいはRT-PCR等の方法により新規受容体の探索を試行してきた。しかし、このモチーフをコードするオリゴヌクレオチドtgag(t/c)nnntggag(t/c)(nは任意の塩基)が15塩基対と短いこと、さらにはg/c含量が高い等の理由から通常のハイブリダイゼーションの実験条件下で厳密に15塩基が完全にハイブリダイズしたものだけを選別することは極めて困難であった。

また、比較的広範に分布しかつ発現量も高いと考えられる各種コラーゲンを初めとするヘモポエチン受容体以外の蛋白をコードするcDNA中にも類似の

NR8 $\beta$ 、NR8 $\gamma$ と命名された2つの遺伝子の存在を見出した。

本発明者等は、次ぎに、NR8 遺伝子に対応するマウス遺伝子の単離を試みた。まず、ヒト NR8 の cDNA 配列内に設計した、オリゴヌクレオチドプライマーを利用し、異種間交叉 PCR クローニングをマウス脳 cDNA ライブラリーを鋳型として実施することにより、当該受容体のマウス部分塩基配列を単離した。さらに得られた部分配列をもとにオリゴヌクレオチドプライマーを設計し、それらを用いた 5'-RACE 法、及び 3'-RACE 法を実施することで、NR8 に対応するマウス相同遺伝子の全長 ORF の単離に成功した。得られた cDNA クローンの全塩基配列を決定した結果、NR8 同様にスプライス変異体に由来する転写産物の相違により、538 アミノ酸からなる細胞膜貫通型受容体蛋白をコードするマウス NR8 $\gamma$ と、144 アミノ酸からなる分泌型の可溶性受容体様蛋白をコードするマウス NR8 $\beta$ の存在が確認された。当該受容体遺伝子がコードするアミノ酸配列をヒトとマウス間において比較したところ、NR8 $\gamma$ では 98.9% の高い相同性が認められ、一方 NR8 $\beta$ においても 97.2%の相同性を認めた。さらに、得られたマウス NR8 $\beta$  cDNA 断片をプローブとして、マウスゲノム DNA ライブラリーに対するブラックスクリーニングを実施することで、目的の陽性クローンを単離することに成功した。

従って、本発明は、(1) 配列番号：1に示す1位のアミノ酸Metから361位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列からなり、配列番号：1に示す1位のアミノ酸Metから361位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(2) 配列番号：3に示す1位のアミノ酸Metから144位のアミノ酸Leuまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他の



列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(7) 配列番号：2に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：1に示す1位のアミノ酸Metから361位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(8) 配列番号：4に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：3に示す1位のアミノ酸Metから144位のアミノ酸Leuまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(9) 配列番号：6に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：5に示す1位のアミノ酸Metから237位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(10) 配列番号：8に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：7に示す1位のアミノ酸Metから538位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(11) 配列番号：20に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：19に示す1位のアミノ酸Metから144位のアミノ酸Leuまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(12) 配列番号：22に記載の塩基配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードする蛋白質であって、配列番号：21に示す1位のアミノ酸Metから538位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。

本発明はまた、(13) 上記(1)～(12)のいずれか1つに記載の蛋白

5'-RACE及び3'-RACEによる解析、NR8ゲノム配列の解析、さらにはブラークスクリーニングによる解析の結果から、NR8 $\alpha$ 、NR8 $\beta$ 、NR8 $\gamma$ の存在が予測された。これらNR8遺伝子の構造を図13に示す。NR8遺伝子のうち、NR8 $\beta$ は第5エクソンを欠いたオルタナティブスプライス産物であり、第4エクソンに直結しフレームシフトを起こして生じた第6エクソン上の終止コドンでCDSが終結する可溶性蛋白質と第4エクソン上のATGから開始するシグナル配列を欠いた膜結合蛋白質の2種の異なる蛋白をコードすることが可能である。

このうち可溶性蛋白はNR8 $\alpha$ と第4エクソンまでは同じアミノ酸配列をとることから可溶性受容体として機能する可能性がある。一方、NR8 $\gamma$ はやはり選択的スプライシングの結果、NR8 $\alpha$ のC末端近傍にNR8第9イントロンに由来する177アミノ酸の挿入を含む蛋白質をコードする。

NR8 $\alpha$ とNR8 $\gamma$ はともに細胞膜貫通型のヘモポエチン受容体をコードする。NR8 $\alpha$ 及びNR8 $\gamma$ の細胞内ドメインにはシグナル伝達に関与すると考えられる他のヘモポエチン受容体間で保存されている配列のうちBox1に似たモチーフが細胞膜近傍に存在する。Box2についても保存度は低いながら類似の配列が存在することから、NR8はホモ2量体でシグナルを伝達するタイプの受容体に属するものと考えられる。

本発明の蛋白質に含まれるNR8と命名された蛋白質のアミノ酸配列を配列番号：1 (NR8 $\alpha$ )、配列番号：3 (可溶型NR8 $\beta$ )、配列番号：5 (膜結合型NR8 $\beta$ ) 及び配列番号：7 (NR8 $\gamma$ ) に示し、該蛋白質をコードするcDNAの塩基配列を配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6 及び配列番号：8 に示す。

また、ノーザン解析の結果、脾臓、胸腺、末梢白血球、肺において、5kbと3-4kbの領域に2-3本のバンドを認めた。細胞株についても同様なサイズのバンドをHL60とRajiに認め、他の癌細胞株 (HeLa、SW480、A549、G361) 及び白血病細胞株 (K562、MOLT4) には全く発現を認めなかった。

以上の結果はNR8が造血細胞系、特に顆粒球系とB細胞系に特異的に発現して

ノーザン解析および RT-PCR 解析により、マウス NR8 遺伝子は、発現量に偏差はあったものの、解析した全ての臓器で発現が認められるなど、免疫担当組織や造血組織においてのみ強い発現が認められたヒト由来の NR8 に対し、その遺伝子発現は広範な存在分布を示した。これは、マウスにおける NR8 の分子機能が、多岐にわたる生体の生理調節機構に関与する可能性をも示唆している。

本発明はまた、上記ヒトおよびマウス NR8 蛋白質と機能的に同等な蛋白質も包含する。本発明において「機能的に同等」とは、蛋白質が、上記 NR8 蛋白質と同等の生物学的活性を有することを指す。生物学的活性としては、例えば、造血因子受容体蛋白質活性である。このような蛋白質を得るための方法としては、蛋白質のアミノ酸配列に変異を導入する方法が用いられている。例えば、合成オリゴヌクレオチドプライマーを利用した部位特異的変異誘発法により、蛋白質中のアミノ酸配列に所望の変異を導入することができる (Kramer, W. and Fritz, H. J. *Methods in Enzymol.* (1987) 154, 350-367)。また、PCR による部位特異的変異誘発システム (GIBCO-BRL 製) を使用して、蛋白質中のアミノ酸配列に変異を導入することもできる。これらの方法により、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：19、または配列番号：21 に示されたアミノ酸配列からなる蛋白質において、その生物学的活性に影響を与えないよう、1 若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾された、NR8 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることができる。

本発明の NR8 蛋白質と機能的に同等な蛋白質としては、具体的には、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：19、および配列番号：21 のいずれかに示されるアミノ酸配列中の 1 又は 2 個以上、好ましくは、2 個以上 30 個以下、より好ましくは 2 個以上 10 個以下のアミノ酸が欠失したもの、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5 及び配列番号：7 のいずれかに示されるアミノ酸配列に 1 又は 2 個以上、好ましくは、2 個以

(インフルエンザ凝集素)、イムノグロブリン定常領域、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、MBP (マルトース結合蛋白質) 等が挙げられる。市販されているこれらをコードするDNAを融合させたものを用いることができる。

本発明の蛋白質はまた、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：20および配列番号：22から27のいずれかに示される塩基配列からなるDNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズするDNAによりコードされており、且つ上記NR8蛋白質と機能的に同等な蛋白質を含む。ストリンジントな条件としては、当業者であれば適宜選択することができるが、例えば低ストリンジントな条件が挙げられる。低ストリンジントの条件とは、例えば42°C、2×SSC、0.1%SDSが挙げられ、好ましくは50°C、2×SSC、0.1%SDSである。またより好ましくは、高ストリンジントな条件が挙げられる。高ストリンジントな条件とは、例えば65°C、2×SSC及び0.1%SDSが挙げられる。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有するDNAを得ることができる。

また、本発明には上記NR8蛋白質と機能的に同等であり、且つ配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：19および配列番号：21のいずれかに示されるアミノ酸配列を有する蛋白質と相同性を有する蛋白質も含まれる。相同性を有する蛋白質とは、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5及び配列番号：7のいずれかに示されるアミノ酸配列と、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、さらに好ましくは少なくとも95%以上、アミノ酸配列上の相同性を有する蛋白質を意味する。蛋白質の相同性を決定するには、文献 (Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730) に記載のアルゴリズムにしたがえばよい。

本発明の蛋白質は、後述するそれを産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点又は糖鎖の有無や形態が異なっている。

例えば、SV 40プロモーター／エンハンサーを使用する場合、Mulliganらの方法 (Nature (1979) 277, 108)、また、HEF1 $\alpha$ プロモーター／エンハンサーを使用する場合、Mizushimaらの方法 (Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322) に従えば容易に実施することができる。

大腸菌を使用する場合、常用される有用なプロモーター、ポリペプチド分泌のためのシグナル配列、発現させる遺伝子を機能的に結合させて発現させることができる。例えばプロモーターとしては、lacZプロモーター、araBプロモーターを挙げることができる。lacZプロモーターを使用する場合、Wardらの方法 (Nature (1998) 341, 544-546 ; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)、araBプロモーターを使用する場合、Betterらの方法 (Science (1988) 240, 1041-1043) に従えばよい。

蛋白質分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelBシグナル配列 (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) を使用すればよい。

複製開始点としては、SV 40、ポリオーマウィルス、アデノウィルス、ウシバビローマウィルス (BPV) 等の由来のものをを用いることができる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ (APH) 遺伝子、チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子、大腸菌キサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Ecogpt) 遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素 (dhfr) 遺伝子等を含むことができる。

本発明の蛋白質を製造するための発現ベクターは、本発明に好適に使用される発現ベクターであればいかなる発現ベクターであってよい。本発明の発現ベクターとしては、哺乳動物由来の発現ベクター、例えばpEF、pCDM8、昆虫細胞由来の発現ベクター、例えばpBacPAK8、植物由来の発現ベクター、例えばpMH1、pMH2、動物ウィルス由来の発現ベクター、例えばpHSV、pMV、pAdexLcw、レトロウィルス由来の発現ベクター、例えばpZIpneo、酵母由来の発現ベクター、例え

は、大腸菌 (*E. coli*)、枯草菌が知られている。

これらの細胞を目的とするDNAにより形質転換し、形質転換された細胞を*in vitro*で培養することにより蛋白質が得られる。培養は、公知の方法に従い行う。例えば、培養液として、DMEM、MEM、RPMI1640、IMDMを使用することができる。その際、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできるし、無血清培養してもよい。培養時のpHは約6~8であるのが好ましい。培養は通常約30~40°Cで約15~200時間行い、必要に応じて培地の交換、通気、攪拌を加える。

一方、*in vivo*の産生系としては、動物を使用する産生系や植物を使用する産生系が挙げられる。これらの動物又は植物に目的とするDNAを導入し、動物又は植物の体内で蛋白質を産生させ、回収する。本発明における「宿主」とは、これらの動物、植物を包含する。

動物を使用する場合、哺乳類動物、昆虫を用いる産生系がある。哺乳類動物としては、ヤギ、ブタ、ヒツジ、マウス、ウシを用いることができる (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993)。また、哺乳類動物を用いる場合、トランスジェニック動物を用いることができる。

例えば、目的とするDNAをやぎ $\beta$ カゼインのような乳汁中に固有に産生される蛋白質をコードする遺伝子の途中に挿入して融合遺伝子として調製する。このDNAが挿入された融合遺伝子を含むDNA断片をやぎの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ導入する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギ又はその子孫が産生する乳汁から蛋白質を得る。トランスジェニックヤギから産生される蛋白質を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい。 (Ebert, K.M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702)。

また、昆虫としては、例えばカイコを用いることができる。カイコを用いる場合、目的とするDNAを挿入したバキュロウィルスをカイコに感染させ、このカイコの体液より所望の蛋白質を得る (Susumu, M. et al., Nature (1985))

チダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼが用いられる。

本発明はまた、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：19、及び配列番号：21のいずれかに示されるアミノ酸配列からなる蛋白質の活性中心からなる部分ペプチドを含む。本発明の蛋白質の部分ペプチドとしては、例えば蛋白質の分子のうち、疎水性プロット解析から推定される疎水性領域や親水性領域の1つあるいは複数の領域を含む部分ペプチドが挙げられる。これらの部分ペプチドは1つの疎水性領域の一部あるいは全部を含んでいてもよいし、1つの親水性領域の一部あるいは全部を含んでいてもよい。例えば、本発明の蛋白質の可溶性蛋白質や細胞外領域からなる蛋白質も本発明に包含される。

本発明の蛋白質の部分ペプチドは、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明の蛋白質を適切なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチド合成法としては、たとえば固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。

また、本発明は、上記本発明の蛋白質をコードするDNAに関する。本発明の蛋白質をコードするcDNAは、例えば、本明細書に記載のプロープを用いヒトcDNAライブラリーをスクリーニングして得ることができる。

得られたcDNA又はcDNA断片をプロープとして、さらにcDNAライブラリーをスクリーニングすることにより異なる細胞、組織、臓器又は種からcDNAを得ることができる。cDNAライブラリーは、例えばSambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)に記載の方法により調製してもよいし、市販のDNAライブラリーを用いてもよい。

また、得られたcDNAの塩基配列を決定することにより、それがコードする翻訳領域を決定でき、本発明の蛋白質のアミノ酸配列を得ることができる。

ットや公知の方法によって改変することができる。例えば、制限酵素による消化、合成オリゴヌクレオチドや適当なDNAフラグメントの挿入、リンカーの付加、開始コドン (ATG) 及び／又は終始コドン (ATT、TGA又はTAG) の挿入等が挙げられる。

本発明のDNAは、具体的には配列番号：2の塩基配列において441位の塩基Aから1523位の塩基CからなるDNA、配列番号：4の塩基配列において441位のAから872位の塩基AからなるDNA、配列番号：6の塩基配列において659位の塩基Aから1368位の塩基CからなるDNA及び配列番号：8の塩基配列において441位の塩基Aから2054位の塩基CからなるDNA、配列番号：20の塩基配列において439位の塩基Aから870位の塩基AからなるDNA、及び配列番号：22の塩基配列において439位の塩基Aから2052位の塩基CからなるDNAを包含する。

本発明のDNAはまた、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：20、及び配列番号：22から27のいずれかに示す塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAであり、且つ上記NR8蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNAを含む。

ストリンジェントな条件としては、当業者であれば適宜選択することができるが、例えば低ストリンジェントな条件が挙げられる。低ストリンジェントの条件とは、例えば42°C、2×SSC、0.1% SDSが挙げられ、好ましくは50°C、2×SSC、0.1% SDSである。またより好ましくは、高ストリンジェントな条件が挙げられる。高ストリンジェントな条件とは、例えば65°C、2×SSC及び0.1% SDSが挙げられる。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有するDNAを得ることができる。上記のハイブリダイズするDNAは好ましくは天然由来のDNA、例えばcDNA又は染色体DNAである。

実施例に示すごとく、本発明の蛋白質をコードするcDNAとハイブリダイズする遺伝子のmRNAは、ヒトの種々の組織にも分布していることが判明し



培地を引いたプレート上で発現させ、フィルターに発現させた蛋白質を固定し、標識して精製した本発明の蛋白質と上記フィルターとを反応させ、本発明の蛋白質と結合した蛋白質を発現するブランクを標識により検出すればよい。本発明の蛋白質を標識する方法としては、ビオチンとアビジンの結合性を利用する方法、本発明の蛋白質又は本発明の蛋白質に融合したペプチド又はポリペプチドに特異的に結合する抗体を利用する方法、ラジオアイソトープを利用する方法又は蛍光を利用する方法等が挙げられる。

また、本発明の蛋白質と特異的に結合するリガンドのスクリーニングは、本発明の蛋白質の細胞外ドメインと既知のシグナル伝達能を有するヘモポエチン受容体蛋白質の細胞膜貫通ドメインを含む細胞内ドメインとを連結せしめて作製したキメラ受容体を、適当な細胞株、好ましくは適当な増殖因子の存在下でのみ生存および増殖可能な細胞株（増殖因子依存性細胞株）の細胞表面に発現せしめた後、該細胞株を種々の増殖因子、サイトカイン、または造血因子等を含むことが期待される材料を添加して培養することにより実施可能である。この方法は、被検材料中に本発明蛋白質の細胞外ドメインと特異的に結合するリガンドが存在する場合にのみ、上記増殖因子依存性細胞株が生存および増殖が可能であることを利用している。既知のヘモポエチン受容体としては、例えば、トロンボポエチン受容体、エリスロポエチン受容体、G-CSF受容体、gp130等が挙げられるが、本発明のスクリーニング系に用いるキメラ受容体のパートナーは、これら既知のヘモポエチン受容体に限定されるものではなく、細胞質ドメインにシグナル伝達活性に必要な構造を備えているものであれば何を用いても構わない。増殖因子依存性細胞株としては、例えば、BaF3やFDC-P1を初めとしたIL3依存性細胞株を利用することが可能である。

本発明の蛋白質と特異的に結合するリガンドとしては、希ではあるが可溶性蛋白質ではなく細胞膜結合型蛋白質である可能性も想定される。この様な場合にはむしろ本発明の蛋白質の細胞外ドメインのみを含む蛋白質あるいは当該細

一を作製する。

LexA結合モチーフが存在するプロモーターにより転写が調節されるHIS3遺伝子を組み込んだ細胞を上記のtwo-ハイブリッドシステム発現プラスミドを用いて形質転換した後、ヒスチジン不含合成培地上でインキュベートするとタンパクの相互作用が認められたときのみ細胞の生育が観察される。このように、形質転換体の生育程度によりレポーター遺伝子の発現量の増加を調べることができる。

レポーター遺伝子としては、HIS3遺伝子の他、例えば、ルシフェラーゼ遺伝子、PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor type1) 遺伝子、ADE2遺伝子、LacZ遺伝子、CDC25H遺伝子等を用いることができる。

two-hybrid systemは、通常用いられている方法により構築してもよいし、市販のキットを用いてもよい。市販のtwo-ハイブリッドシステムのキットとしては、MATCHMARKER Two-Hybrid System、Mammalian MATCHMARKER Two-Hybrid Assay Kit (いずれもCLONTECH製)、HybriZAP Two-Hybrid Vector System (Stratagene製)、CytoTrap two-hybrid system (Stratagene製) が挙げられる。

本発明の蛋白質に結合する蛋白質のスクリーニングは、アフィニティークロマトグラフィーを用いて行うこともできる。すなわち、本発明の蛋白質をアフィニティーカラムの担体に固定し、ここに本発明の蛋白質と結合する蛋白質を発現していることが予想される被験試料を適用する。この場合の被験試料としては、細胞の培養上清、細胞抽出物、細胞溶解物等が挙げられる。被験試料を適用した後、カラムを洗浄し、本発明の蛋白質に結合した蛋白質を得ることができる。

本発明のスクリーニング方法によって単離される化合物は、本発明の蛋白質の活性を促進又は阻害するための薬剤の候補となる。本発明のスクリーニング方法を用いて得られる、本発明の蛋白質に結合する活性を有する化合物の構造の一部を、付加、欠失及び／又は置換により変換される化合物も、本発明のス

ール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80 (TM)、HCO-50と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

本発明の蛋白質と結合活性を有する化合物の投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人（体重60kgとして）においては、1日あたり約0.1から100mg、好ましくは約1.0から50mg、より好ましくは約1.0から20mgである。

非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人（体重60kgとして）においては、1日あたり約0.01から30mg、好ましくは約0.1から20mg、より好ましくは約0.1から10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kg当りに換算した量を投与することができる。

本発明の抗体は、公知の手段を用いてモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体として得ることができる。

本発明の蛋白質に対して特異的に結合する抗体は、蛋白質を感作抗原として使用して、これを通常の免疫方法にしたがって免疫し、得られる免疫細胞を通常の細胞融合法によって公知の親細胞と融合させ、通常のスクリーニング法により、抗体産生細胞をスクリーニングすることによって作製できる。

具体的には、本発明の蛋白質に対して特異的に結合するモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を作製するには次のようにすればよい。

例えば、抗体取得の感作抗原として使用される本発明の蛋白質は、その由来となる動物種に制限されないが哺乳動物、例えばヒト、マウス又はラット由来

し、以降フロイント不完全アジュバントに適量混合した感作抗原を、4～21日毎に数回投与するのが好ましい。また、感作抗原免疫時に適当な担体を使用することができる。このように免疫し、血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを常法により確認する。

ここで、本発明の蛋白質に対するポリクローナル抗体を得るには、血清中の所望の抗体レベルが上昇したことを確認した後、抗原を感作した哺乳動物の血液を取り出す。この血液から公知の方法により血清を分離する。ポリクローナル抗体としてポリクローナル抗体を含む血清を使用してもよいし、必要に応じこの血清からポリクローナル抗体を含む画分をさらに単離してもよい。

モノクローナル抗体を得るには、上記抗原を感作した哺乳動物の血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを確認した後に、哺乳動物から免疫細胞を取り出し、細胞融合に付せばよい。この際、細胞融合に使用される好ましい免疫細胞として、特に脾細胞が挙げられる。前記免疫細胞と融合される他方の親細胞としては、好ましくは哺乳動物のミエローマ細胞、より好ましくは、薬剤による融合細胞選別のための特性を獲得したミエローマ細胞が挙げられる。

前記免疫細胞とミエローマ細胞の細胞融合は基本的には公知の方法、例えば、ミルステインらの方法(Galfre, G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46) 等に準じて行うことができる。

細胞融合により得られたハイブリドーマは、通常の変換培養液、例えばHAT培養液（ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養液）で培養することにより選択される。当該HAT培養液での培養は、目的とするハイブリドーマ以外の細胞（非融合細胞）が死滅するのに十分な時間、通常数日～数週間継続する。ついで、通常の限界希釈法を実施し、目的とする抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングおよびクローニングが行われる。

また、ヒト以外の動物に抗原を免疫して上記ハイブリドーマを得る他に、ヒトリンパ球、例えばEBウイルスに感染したヒトリンパ球をin vitroで蛋白質、

S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerr a, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137参照)。

抗体修飾物として、ポリエチレングリコール (PEG) 等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。本発明の「抗体」にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこの分野において既に確立されている。

また、本発明の抗体は、公知の技術を使用して非ヒト抗体由来の可変領域とヒト抗体由来の定常領域からなるキメラ抗体又は非ヒト抗体由来のCDR(相補性決定領域)とヒト抗体由来のFR(フレームワーク領域)及び定常領域からなるヒト型化抗体として得ることができる。

前記のように得られた抗体は、均一にまで精製することができる。本発明で使用される抗体の分離、精製は通常の蛋白質で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。上記で得られた抗体の濃度測定は吸光度の測定又は酵素結合免疫吸着検定法(Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA) 等により行うことができる。

また、本発明の抗体の抗原結合活性を測定する方法として、ELISA、EIA(酵素免疫測定法)、RIA(放射免疫測定法)あるいは蛍光抗体法を用いることができる。例えば、ELISAを用いる場合、本発明の抗体を固相化したプレートに本発明の蛋白質を添加し、次いで目的の抗体を含む試料、例えば、抗体産生細胞の培養上清や精製抗体を加える。酵素、例えばアルカリフォスファターゼ等で標識した抗体を認識する二次抗体を添加し、プレートをインキュベーション、洗

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、それらの誘導体や修飾体を使用することができる。このような修飾体として、例えばメチルホスホネート型又はエチルホスホネート型のような低級アルキルホスホネート修飾体、ホスホチオエート修飾体又はホスホロアミデート修飾体等が挙げられる。

ここでいう「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、DNA又はmRNAの所定の領域を構成するヌクレオチドに対応するヌクレオチドが全て相補的であるもののみならず、DNA又はmRNAとオリゴヌクレオチドとが配列番号：1に示される塩基配列に選択的に安定にハイブリダイズできる限り、1又は複数個のヌクレオチドのミスマッチが存在していてもよい。

選択的に安定にハイブリダイズするとは、通常のハイブリダイゼーション条件下、好ましくはストリンジентなハイブリダイゼーション条件下で、他の蛋白質をコードするDNAとのクロスハイブリダイゼーションが有意に生じないことを意味する。このようなDNAとしては、少なくとも15個の連続したヌクレオチド配列領域で、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有するものを示す。なお、相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。このようなDNAは、後述の実施例に記載するように本発明の蛋白質をコードするDNAを検出若しくは単離するためのプローブとして、又は増幅するためのプライマーとして有用である。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、本発明の蛋白質の産生細胞に作用して、該蛋白質をコードするDNA又はmRNAに結合することにより、その転写又は翻訳を阻害したり、mRNAの分解を促進したりして、本発明の蛋白質の発現を抑制することにより、結果的に本発明の蛋白質の作用を抑制する効果を有する。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、それらに対して不活性な適当な基剤と混和して塗布剤、パップ剤等の外用剤とすることができる。

図3は、ヒト胎児肝、骨格筋 cDNA を鋳型として SN1/AS1、SN1/AS2、SN2/AS1、SN2/AS2 のプライマーの組み合わせで RT-PCT 法にて増幅した結果を電気泳動した時の図を示す。

図4は、ヒト胎児肝 cDNA を鋳型として 5'-RACE 法、3'-RACE 法を実施した結果を電気泳動した時の図を示す。

図5は、NR8 $\alpha$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図である。RT-PCR に用いたプライマーの位置を矢印で示した。5' 側から順に、SN1(798-827)、SN2(894-923)、AS2(1055-1026)、AS1(1127-1098) である。但し AS1 については 5' 端の2塩基は CT ではなく、ゲノム由来の AC を用いた。

図6は、NR8 $\alpha$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列の図5の続きを示す図である。

図7は、NR8 $\beta$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図である。二つの可能なオープンリーディングフレーム (ORF) を示した。

図8は、NR8 $\beta$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図7の続きの図である。

図9は、NR8 $\gamma$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図である。選択的スプライシングにより挿入される177アミノ酸を下線で示した。

図10は、NR8 $\gamma$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図9の続きの図である。選択的スプライシングにより挿入される177アミノ酸に下線を施した。

図11は、NR8 $\gamma$  の cDNA の塩基配列及びアミノ酸配列を示す図10の続きの図である。

図12は、NR8 の各臓器における発現をノーザンブロッティングにより解析した結果を示す図である。

図13は、NR8 遺伝子の構造を模式的に示す図である。他の繰り返しには、(CA) $_n$ 、(CAGA) $_n$ 、(TGGA) $_n$ 、(CATA) $_n$ 、(TA) $_n$ 、(GA) $_n$ 、(GGAA) $_n$ 、(CATG) $_n$ 、(GAAA) $_n$ 、MSTA、AT-rich、MLT1A1、LINE2、FLAM\_C、MER63A、MSTB を含む。

インした。この配列によりEP0受容体、TP0受容体及びマウスIL6受容体を除く殆ど全ての既知ヘモポエチン受容体が検出可能である。個々の配列を質問式 (query)としてGenBankのnrデータベースをBlastN(Advanced BlastN 2.0.4)プログラムを用いて検索した。検索のパラメータは期待値を100とした以外はdefault値 (Descriptions=100、Alignments=100) を用いた。

この一次検索の結果、約500個のプローブ配列と完全にマッチするクローンが得られたので、このうちヒトゲノム由来クローン (コスミド、BAC及びPAC) について、プローブ配列をほぼ中央に含む180塩基の配列を切り出した。次にこの180塩基からなる配列を質問式 (query) としてBlastX (Advanced BlastX 2.0.4) プログラムを用いて再度nrデータベースを検索することにより、プローブ配列周辺のアミノ酸配列の既知ヘモポエチン受容体との相同性を検索した。

検索のパラメータは、通常、期待値を100とした以外はdefault値を用いたが、しばしば極めて多数のヒット (高度反復配列であるAluサブファミリーに起因) が得られた場合に既知ヘモポエチン受容体へのヒットを観測することが困難であったことから、この様な場合は感度を最大限とするため、「Expect=1000、Descriptions=500、Alignments=500」の値を用いた。

BlastXによる2次検索の結果、28のクローンが1個以上の既知ヘモポエチン受容体をヒットした (表1から表8)。



表 2

プローブ	Xaa	7/12/13番号	ヒットした位置	座位	blastx (expect=100)
TTGGAGTTTCTGGAGC	Phe	AC002112	68699 tggagttcttgagc 68685	6	IgHv, MYD116
TGGAGCGGCTGGAGC	Gly	U89386	35829 tggagcgctggagc 35815	6p21	myosin HC, cep250,
TGGAGCGTCTGGAGC	Val	U53588	3558 tggagcgcttgagc 3572	6p21.3	ring finger, BRCA1
TGGAGTGCATGGAGT	Ala	Z98744	38368 tggagtcgcatggagt 38344	6p21.3-22.3	Alu, AD7c-NTP
TGGAGTTGCTGGAGT	Cys	AL009031	104325 tggagtgtcggagt 104311	6p22.8-24.1	ACC synthase
TGGAGTGTCTGGAGT	Val	AL008729	21325 tggagtgtcggagt 21339	6p24	E1A, DUB-2
TGGAGTTGTTGGAGT	Cys	Z98755	69825 tggagtgttggagt 69811	6q16.1-21	dynein
TGGAGCTTCTGGAGC	Phe	Z98172	35564 tggagctcttgagc 35540	6q21	HGXPR1
TGGAGCAGGTGGAGC	Arg	Z97989	79116 tggagcaggtggagc 79102	6q21-22	syn fyn, alk, yes, arc
TGGAGCTAATGGAGT	***	Z95326	16562 tggagctaattggagt 16576	6q22.1-6q22.33	tyrosinase
TGGAGCTCTTGGAGC	Ser	Z98049	25800 tggagctcttgagc 25786	6q26-q27	collagen, AT3, C1Qb
TGGAGCTCCTGGAGT	Ser	AC003090	22068 tggagctcttgagc 22082	7p15	ICE
TGGAGTATATGGAGC	Ile	AC004744	22740 tggagtatatggagc 22754	7p15-p21	TSH-R, RNABP
TGGAGTAGCTGGAGC	Ser	AC004485	86356 tggagtagctggagc 86370	7p15-p21	Hox 2.4, mLL1Ba(stop)
TGGAGTCTTTGGAGT	Leu	AC004141	3130 tggagcttttgagc 3144	7p21-p22	polyprotein
TGGAGCAGATGGAGC	Arg	AC004548	62876 tggagcagatggagc 62862	7q11.23-q21.1	NCAM
TGGAGCAACTGGAGT	Asn	AC002456	69500 tggagcaactggagt 69514	7q21	glycoprotein A
TGGAGTAACTGGAGT	Asn	AC000084	9170 tggagtaactggagt 9184	7q21-22	GA3PD
TGGAGTTATTGGAGT	Tyr	AC003085	87341 tggagtatttgagc 87355	7q21-22	Nmyc, FGFR
TGGAGTTGTTGGAGT	Cys	AC000119	65235 tggagtgttgagc 65221	7q21-7q22	FVIII, TopoIII
TGGAGTTGTTGGAGT	Cys	AC002458	44435 tggagtgttgagc 44421	7q21-q22	telomerase, NFAT
TGGAGTACATGGAGC	Thr	AC000059	9977 tggagtacatggagc 9963	7q21-7q22	Alu, Notch4

表 4

プローブ	Xaa	7カチヨノ番号	ヒットした位置	座位	blastx (expect=100)
TGGAGTGCATGGAGT	Ala	AC004217	88822 tggagtcacaggagt 88808	12q24.1	* Alu, HPK
TTGGAGTTACTGGAGC	Tyr	AC002978	65893 tggagttactggagc 65907	12q24	clathrin LC, EPOR(nonWS)
TGGAGTTGTTGGAGT	Cys	AC000403	91715 tggagttgtggagt 91729	13	VHL, inhibin B
TGGAGCCGTTGGAGC	Gly	X97051	73621 tggagccgtggagc 73607	14q32.33 (qD)	polycystic kidney
TGGAGTAGTGGAGC	Arg	AC003024	15598 tggagtagtggagc 15582	15q26	pksR
TGGAGTTCTGGAGC	Phe	AC002492	93358 tggagttctggagc 93370	16	pol, PRR
TGGAGTTCATGGAGT	Ser	U91918	102408 tggagttcatggagt 102392	16	ICAM1, MIBP1
TGGAGTGTATGGAGT	Val	AC002289	10691 tggagtgatggagt 10645	16	Alu
TGGAGTCCATGGAGT	His	U91918	10691 tggagtgatggagt 10645	16	Alu
TGGAGTTAATGGAGT	***	AC002519	81768 tggagttaatggagt 81754	16	Rho, Notch
TGGAGCTGCTGGAGT	Cys	U91326	84127 tggagctgctggagt 84113	16p11.2	NIPI-like, IL2Rr(nonWS)
TGGAGTCAATGGAGT	Glu	AC002303	10952 tggagtcacaggagt 10956	16p12	TPOR, ORR and many
TGGAGCACTTGGAGC	Thr	AC002551	82245 tggagcacttggagc 82259	16p12.1	envelope, androgen R
TGGAGTCCCTGGAGC	Pro	AC002299	162 tggagtcctggagc 148	16p12-p13.1	CYCLIN H, FN
TGGAGCTATGGAGC	Tyr	AC002299	162 tggagtcctggagc 148	16p12-p13.1	CYCLIN H, FN
TGGAGTCACTGGAGT	His	U95737	16130 tggagtcactggagt 16144	16p13.1	TcRa, HLAA
TGGAGTCCCTGGAGC	Pro	U91918	16374 tggagtcactggagt 16388	16p13.1	Notch, Pro-rich
TGGAGCACTTGGAGC	Thr	U91918	16599 tggagtcactggagt 16618	16p13.1	phosphatase, ORFB
TGGAGCACTTGGAGC	Thr	AC004509	26031 tggagcacttggagc 26045	16p13.3	TcRb
TGGAGCCGTTGGAGC	Arg	AC004496	28217 tggagccgtggagc 28231	16p13.3	mucin, ET1, IL12R(nonWS)

表 6

プローブ	Xaa	7レジョン番号	ヒットした位置	座位	blastx (expect=100)
TGGAGTAAATGGAGT	Lys	AP000034	28803 tggagtaaatggagt 28789	21q11.1	Na/Ca exchanger
TTGGAGTAGGTGGAGT	Arg	AP000039	24900 tggagtagtggagt 24914	21q11.1	RNA polymerase
TGGAGTGAGTGGAGT	Glu	AP000035	21721 tggagtgagtggagt 21707	21q11.1	semaphorin F
TGGAGTGTCTGGAGT	Val	AC000038	26164 tggagtgtctggagt 26150	21q11.1	Glycoprotein
TGGAGTGCTGGAGT	Val	AP000035	26164 tggagtgtctggagt 26150	21q11.1	Glycoprotein
TGGAGTGCTGGAGT	Ala	AP000045	7204 tggagtgcctggagt 7218	21q11.1	IgV
TGGAGCATTTGGAGC	Ile	AP000052	93726 tggagcatttggagc 93740	21q11.1	Ig H, TCF-8, CETP
TGGAGCCTCTGGAGC	Leu	AP000037	17581 tggagcctctggagc 17567	21q11.1	Alu, BCGF
TGGAGTGGCTGGAGT	Gly	AP000015	48480 tggagtggctggagt 48494	21q22.2	TPO
TGGAGTGAGTGGAGT	Glu	Z97055	151632 tggagtggagtggagt 151618	22	semaphorin H, CD44
TGGAGCTGGTGGAGT	Trp	Z83856	8503 tggagctggaggagt 8489	22	ERF
TGGAGTGGGTGGAGT	Gly	Z95113	69325 tggagtgggtggagt 69311	22q11.2-qter	factor H
TGGAGTGCATGGAGT	Ala	Z93784	36348 tggagtgcattggagt 36362	22q11.2-qter	Alu, NF2
TGGAGCCTCTGGAGT	Leu	AC002308	130741 tggagcctctggagt 130727	22q11.2	collagen a1, Na channel
TGGAGTCCCTGGAGC	Pro	AC000086	40705 tggagtcctctggagc 40691	22q11.2	ADH, collagen
TGGAGCATCTGGAGC	Ile	L77569	21088 tggagcatctggagc 21074	22q11.2	Georgelathrin heavy chain 2
TGGAGCAGCTGGAGC	Ser	AC000092	9817 tggagcagctggagc 9803	22q11.2	IgHv, PC binding
TGGAGCAACTGGAGC	Asn	Z95116	64481 tggagcaactggagc 64495	22q12.1	p150, IL4R(WSNWSF)
TGGAGCTAGTGGAGC	***	AC003071	114780 tggagctagtgagc 114794	22q12.1-qter	FGFRb
TGGAGCCCTGGAGC	Pro	Z80902	2675 tggagccctggagc 2661	22q12-qter	collagen a1
TGGAGCTCTGGAGT	Ser	Z79999	40825 tggagctcttggagt 40839	22q12-qter	collagen a1

プローブ	Xaa	7/27/99/番号	ヒットした位置	座位	blastx (expect=100)
TTGGAGTCACTGGAGT	His	AL021706	11982 tggagtcactggagt 11968	Xq21.1-21.33	dopamine receptor
TGGAGCTGGTGGAGT	Tyr	AC000113	119188 tggagctgtggagt 119202	Xq23	DNA repair protein, MHC
TGGAGCAAGTGGAGT	Lys	AF007262	98212 tggagcaagtggagt 98226	Xq28	RNA polymerase
TGGAGCTGCTGGAGT	Cys	U82671	85792 tggagctgtggagt 85806	Xq28	XTCF-3c
TGGAGTCAGTGGAGC	Gln	AF011889	144465 tggagtcagtggagc 144451	Xq28	GHRHR, Werner Synd.
TGGAGCTAATGGAGC	***	AF030876	107409 tggagctaattggagc 107395	Xq28	gp41, clk3
TGGAGTTCTGGAGT	Phe	AC002531	106898 tggagttcttggagt 106712	Y	Alu, hpk
TGGAGCAGTTGGAGC	Ser	AC004474	124745 tggagcagttggagc 124731	Y	EGFR, Smad6
TGGAGTTTGTGGAGT	Leu	U26425	12899 tggagtttgtggagt 12913	PLCb2	PRLR(nonposite)
TGGAGCAACTGGAGT	Asn	U96726	61672 tggagcaactggagt 61658	mouse DNA	envelope mIL11R(nonposite)
TGGAGTCCCTGGAGC	Pro	U95323	22244 tggagtccttggagc 22230	MHC class II	CFTC, <b>U95323</b>
TGGAGCAGATGGAGC	Arg	AC002482	14276 tggagcagatggagc 14290	RG208O03	I-309, TcR, IL9R(nonWS)
TGGAGCTCTTGGAGC	Ser	U34879	24914 tggagctcttggagc 24928	EDH17B2	Large tegument protein
TGGAGCCTTTGGAGC	Leu	Z15025	6359 tggagcctttggagc 6373	Bat2	commonR(oppsit. nonWS)
GM-CSFRb(nonposite. stop)					bat2,mucin,

45

過剰 (Redundant) クローンを影で示した。白抜きとアンダーラインはそれぞれヒットおよび偽ヒット (Pseudo-hits) を示す。

ata, S., Eur. J. Biochem., 1994, 220, 881-891)。NR8が偽遺伝子でないことを確認することおよびNR8発現組織の同定を目的に、NR8遺伝子の転写産物の検索をRT-PCR法にて実施した。

上記BACクローンAC002303の配列内において、既知サイトカインレセプターにアミノ酸翻訳レベルで、広く保存されている複数のエクソン領域を予測し、その予測したエクソン領域の配列上に以下のプライマーを合成した（各プライマーの位置は図5参照）。

NR8-SN1; 5'- CCG GCT CCC CCT TTC AAC GTG ACT GTG ACC -3' (配列番号: 9)

NR8-SN2; 5'- GGC AAG CTT CAG TAT GAG CTG CAG TAC AGG -3' (配列番号: 10)

NR8-AS1; 5'- ACC CTC TGA CTG GGT CTG AAA GAT GAC CGG -3' (配列番号: 11)

NR8-AS2; 5'- CAT GGG CCC TGC CCG CAC CTG CAG CTC ATA -3' (配列番号: 12)

Human Fetal Multiple Tissue cDNA Panel (Clontech#K1425-1)を鋳型として用いて、上記プライマーの組合わせによるRT-PCRを試みた。PCRにはAdvantage cDNA Polymerase Mix (Clontech#8417-1)を用い、Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400サーマルサイクラーを使用し、下記の実験条件にて実施した。

即ち、PCR条件は、94°Cで4分、「94°Cで20秒、72°Cで3分」を5サイクル、「94°Cで20秒、70°Cで3分」を5サイクル、「94°Cで20秒、68°Cで3分」を28サイクル、72°Cで4分、および4°Cにて終結、である。

図5に示したプライマーの位置から、SN1/AS1、SN1/AS2、SN2/AS1、SN2/AS2の組み合わせでそれぞれ、330bp、258bp、234bp、162bpのサイズのバンドの増幅が期待される。ヒト胎児肝、脳、骨格筋cDNAを鋳型として検討した結果、胎児肝についてのみそれぞれのプライマーの組み合わせで予想されたサイズの明瞭なバンドが観察された（図3）。

4°Cで20秒、70°Cで4分」を5サイクル、「94°Cで20秒、68°Cで4分」を28サイクル、72°Cで4分、および4°Cにて終結である。

二次PCRの条件は、94°Cで4分、「94°Cで20秒、70°Cで3分30秒」を5サイクル、「94°Cで20秒、68°Cで3分30秒」を28サイクル、72°Cで4分、および4°Cにて終結である。

得られた二種類のPCR産物は双方とも、前記同様、pGEM-T Easy vector にサブクローニングし、独立する16クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した。塩基配列の決定には前記同様、dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Kitを使用し、ABI PRISM 377 DNA Sequencerによって解析をおこなった。その結果、塩基対の長さ、及び配列の相違により、14クローンと2クローンの二種類のグループに区別することができた（これは、後述するが、選択的スプライシングに起因する産物の相違であり、独立する14クローンのグループはゲノム配列においてエクソン5に相当する配列を含み、残る独立した2クローンのグループにはこの配列が含まれていない）。

### 3-2) 3'-RACE法

前記のNR8-SN1プライマーを一次PCRに用い、また、NR8-SN2プライマーを二次PCRに用いて3' RACE-PCRを試みた。鋳型として5' RACE-PCR同様、Human Fetal Liver Marathon-Ready cDNA Libraryを用い、PCR実験にはAdvantage cDNA Polymerase Mixを使用した。PCR条件は前記、3-1)に示した通りで行った結果、シングルバンドのPCR産物が得られた。

得られたPCR産物を、前記同様、pGEM-T Easy vectorにサブクローニングし、独立する12クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した。塩基配列の決定は、前記同様、dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Kitを使用し、ABI PRISM 377 DNA Sequencerによって解析をおこなった。この結果、独立した全12クローンともに単一の塩基配列を示した。

5'-RACE、3'-RACEでそれぞれ増幅された断片（約1.1kbと1.2kb）の塩基配列

表 9

イッ	# in AC002303	# in NR8	特徴
1	<1	: 1-424	インフレーム終始コドン
2	26334-26398	: 425-489	開始コドン, シグナルペプチド
3	30625-30727	: 490-592	保存 Cys 残基
4	33766-33965	: 593-792	保存 Cys 残基, N-グリコシル化部位
5	39240-39394	: 793-947	Pro-リグゼン-7(PAPPF), N-グリコシル化部位
6	40820-40997	: 948-1125	glWSEWSdp 様-7
7	41455-41554	: 1126-1225	膜貫通ドメイン
8	42285-42366	: 1226-1307	Box1 (IWAVPSP)
9a	44812-44909	: 1308-1405*	イッ 10 への接続, Box2 様配列 (PSTLEVYSCH), 非典型的なイッ/イントロ境界
9b	44812-45922<	: 1308-2465**	二重の終始コドン, Box2 様配列 (PSTLEVYSCH, PAELVESDG), poly A
10	45441-45922<	: 1406-1934*	二重の終始コドン, poly A
NR8 $\alpha$ : イッ 1+2+3+4+5+6+7+8+9a+10			
NR8 $\beta$ : イッ 1+2+3+4+6+7+8+9a+10(可溶型および膜貫通(-signal)型のための 2 つのポリペプチド読み取り)			
NR8 $\gamma$ **: イッ 1+2+3+4+5+6+7+8+9b			

図12に示す。5kbおよび3-4kbに2本の計3本の異なるサイズのmRNAが成人肺、脾臓、胸腺、骨格筋、膵臓、小腸、末梢白血球、子宮に検出された。さらに造血系細胞株を含む種々の細胞株についても同様に検討したところ、前骨髄性白血病細胞株であるHL60とバーキットリンフォーマ由来Rajiの2株において同じサイズのコートを認めた。

#### 【実施例5】 ブラークスクリーニング

ノーザン解析によるNR8遺伝子の発現解析の結果、NR8遺伝子の発現が認められた各ヒト臓器、および各ヒト癌細胞株のそれぞれにおいて、少なくともサイズの異なる3種類の特異的なmRNAのコートが検出された。しかしながら、本発明者らは上記実施例においては、2種類の選択的スプライシング変異体、即ちNR8 $\alpha$ およびNR8 $\beta$ の遺伝子の単離にしか成功していない。そこで、第3の選択的スプライシング変異体の遺伝子単離を目的としたブラークスクリーニングを試みた。cDNAライブラリーとして、前述のノーザン解析の結果、強いNR8遺伝子の発現が認められたHuman Lymph Node (Clontech, cat#HL5000a) を用いた。また、プローブにはNR8 $\alpha$  cDNA断片を用いた。プローブの標識は、Mega Prime Kit (Amersham, cat#RPN1607) を使用し、 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{dCTP}$  (Amersham, cat#AA0005) によってラジオアイソトープ標識した。約 $7.2 \times 10^5$ ブラークのHuman Lymph Node cDNA Libraryを、Hybond N(+) (Amersham, cat#RPN303B) 付電荷ナイロン膜にプロットし、一次スクリーニングを行った。ハイブリダイゼーションは、Rapid Hybridization Buffer (Amersham, cat#RPN1636) を使用した。ハイブリダイゼーションの条件は、65°Cで1時間のプレハイブリダイゼーションの後、65°Cで14時間のハイブリダイゼーションを実施した。(1)  $1 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ , 室温で15分、(2)  $1 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ , 58°Cで30分、(3)  $0.1 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ , 58°Cで30分の条件にて洗浄を行った後、X線フィルム (Kodak, cat#165-1512) に露光し、NR8陽性ブラークを検出した。

その結果、陽性あるいは疑陽性を示す、独立した16クローンが得られた。一



り 483 bp 伸長された部位に poly A テールが付加(3UTR-2)される cDNA クローンと、2397 bp 伸長された部位に poly A テールが付加(3UTR-3)される cDNA クローンの存在が確認された。一方、上記によって配列を決定した 2 クローンの NR8 $\beta$ においては、何れも 3UTR-3 の塩基配列を含んでいた。下記の表 10 に、これまでに得られた cDNA クローンが保持していた 3' 末端非翻訳領域配列をまとめた。また、NR8 $\gamma$  cDNA 配列の翻訳終止コドンから起算した場合の 3UTR-1、3UTR-2 及び 3UTR-3 の塩基配列を、それぞれ配列番号：23、配列番号：24 及び配列番号：25 に示した。

さらに NR8 $\beta$  cDNA 配列の翻訳終止コドンから起算した場合の 3UTR-B1、及び 3UTR-B3 の塩基配列を、それぞれ配列番号：26 および配列番号：27 に示した。

表 10

NR8 cDNA クローン	3'-UTR 配列
NR8 $\alpha$	3UTR-1
NR8 $\beta$	3UTR-B1, 3UTR-B3
NR8 $\gamma$	3UTR-1, 3UTR-2, 3UTR-3

以上によって得られた塩基配列より、NR8 の遺伝子転写産物は選択的スプライシングの相違のみならず、3' 末端非翻訳領域配列の長さによっても種々の異なるサイズをコードし得ることが判明した。このことは、ノーザン解析によって検出された、種々のサイズを示す転写産物の存在を十分に説明しうる。

#### [実施例 6] リガンドスクリーニング

合蛋白質の調製を行った。5)-1項で調製したNR8 $\alpha$ の細胞外領域（アミノ酸配列；1位のMetから、228位のGluまで）をコードするDNA断片をヒト免疫グロブリンIgG1のFc領域をコードするDNA断片とインフレームで結合させることによって、該可溶性融合蛋白質をコードする融合配列を作製した。構築したNR8/IgG1-Fcがコードする可溶性融合蛋白質の構造の模式図を図14に、さらに、その塩基配列とそれがコードする発現可能なアミノ酸配列をそれぞれ配列番号：15および16に示す。該融合遺伝子断片を哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターに挿入し、構築した発現ベクターをpEF-NR8/IgG1-Fcと名付けた。このpEF-NR8/IgG1-Fcを哺乳動物細胞に強制発現させ、安定した遺伝子導入細胞を選択した後、その培養上清に分泌される当該リコンビナント蛋白質を、抗ヒトIgG1-Fc抗体を用いた免疫沈降、あるいはアフィニティーカラム等により精製することが可能である。

#### 6)-3 NR8 $\beta$ の発現系構築とリコンビナントNR8 $\beta$ 蛋白質の精製

細胞膜結合型リガンドの探索、あるいはBIAcore（Pharmacia社）やウエスタン法による可溶性リガンドの検出に利用すべくリコンビナントNR8 $\beta$ 蛋白質の調製を行った。NR8 $\beta$  cDNAのアミノ酸コーディング配列を用い、終止コドン点を点変異によって任意のアミノ酸残基をコードする塩基配列に置換した後、インフレームでFLAGペプチドをコードする塩基配列に結合させた。その結合断片を哺乳動物細胞で発現可能なプラスミドベクターに挿入し、構築した発現ベクターをpEF-BOS/NR8 $\beta$  FLAGと名付けた。構築した発現ベクター中の挿入断片NR8 $\beta$  FLAGの構造の模式図を図14に示す。さらにNR8 $\beta$  FLAGの塩基配列と、それがコードする発現可能なアミノ酸配列を配列番号：17および18に示す。このpEF-BOS/NR8 $\beta$  FLAGを哺乳動物細胞に強制発現させ、安定した遺伝子導入細胞を選択した後、その培養上清に分泌される当該リコンビナント蛋白質を、抗FLAGペプチド抗体を用いて免疫沈降を行うことが可能であり、あるいはアフィニティーカラム等により精製することが可能である。

によって、4 °C /12 時間の反応をおこなった。PCR 産物と pGEM-T Easy vector の遺伝子組換え体は、大腸菌株 DH5  $\alpha$  (Toyobo #DNA-903) を形質転換することによって得られた。また、遺伝子組換え体の選別には、Insert Check Ready Blue (Toyobo#PIK-201) を用いた。さらに、塩基配列の決定には、BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (ABI/Perkin Elmer#4303154) を使用し、ABI PRISM 377 DNA Sequencer によって解析をおこなった。独立する 8 クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列を決定した結果、同一の転写産物に由来する塩基配列が得られ、それらが共に mNR8 の部分塩基配列である事を認めた。得られた部分塩基配列を配列番号：28 に示す。

#### 7-3) マウス NR8 遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーの設計

7-2) で得られた mNR8 の部分塩基配列をもとに、マウス NR8 に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーの設計をおこなった。下に配列を記す通り、センス側（下流方向）に mNR8-SN3 を、またアンチセンス側（上流方向）に mNR8-AS3 をそれぞれ合成した。プライマーの合成には、ABI 社の 394 DNA/RNA Synthesizer を使用し、5'-末端トリチル基付加条件にて実施した。その後、OPC column (ABI#400771) にて、完全長の合成産物を精製した。これらプライマーは後述の 5'-RACE 法、及び 3'-RACE 法に提供した。

mNR8-SN3 ; 5'- TCC AGG CGC TCA GAT TAC GAA GAC CCT GCC -3' (配列番号：29)

mNR8-AS3 ; 5'- ACT CCA GGT CCC CTG GTA GGA GGA GCC AGG -3' (配列番号：30)

#### 7-4) 5'-RACE 法による N 末端 cDNA のクローニング

mNR8 の全長 cDNA を単離するために、NR8-AS2 プライマー（配列番号：12）を一次 PCR に用い、また、前項の mNR8-AS3 プライマー（配列番号：30）を二次 PCR に用いて 5'-RACE PCR を試みた。鋳型として Mouse Brain Marathon-Ready cDNA Library (Clontech#7450-1) を用い、PCR 実験には Advantage cDNA

## 7-5) 3'-RACE 法による C 末端 cDNA のクローニング

mNR8 の全長 cDNA を単離するために、NR8-SN1 プライマー（配列番号：9）を一次 PCR に用い、また、mNR8-SN3 プライマー（配列番号：29）を二次 PCR に用いて 3'-RACE PCR を試みた。鋳型として Mouse Brain Marathon-Ready cDNA Library を用い、PCR 実験には Advantage cDNA Polymerase Mix を使用した。Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400 サーマルサイクラーを使用し、前記同様の PCR 条件で実施した結果、単一のサイズを示す PCR 産物が得られた。得られた PCR 産物は、前記 7-2) の記載に従い、pGEM-T Easy vector にサブクローニングし、塩基配列を決定した。独立する 4 クローンの遺伝子組換え体に対し、全インサート断片の塩基配列の決定をおこなった結果、完全長 mNR8 cDNA クローンの C 末端配列を含んでいることを認めた。この 3'-RACE-PCR の結果、決定できた塩基配列と、前記 7-4) において決定した 5'-RACE-PCR 産物の塩基配列とを総合することによって、最終的に完全長 mNR8 $\gamma$ 、及び完全長 mNR8 $\beta$  cDNA の全塩基配列を決定した。決定した mNR8 $\gamma$  cDNA の塩基配列及びそれがコードするアミノ酸配列をそれぞれ配列番号：22 および 21 に示す。また、決定した mNR8 $\beta$  cDNA の塩基配列及びそれがコードするアミノ酸配列を配列番号：20 および 19 に示す。

アミノ酸配列をヒトとマウスの NR8 間において比較したところ、NR8 $\gamma$  では 98.9% の高い相同性が認められ、一方 NR8 $\beta$  においても 97.2% の相同性を認めた。この結果は、同受容体遺伝子が生物種間を越えて重要な機能責任を担っている可能性を強く示唆するものである。ヒト及びマウス NR8 $\beta$  のアミノ酸配列を比較した結果を図 16 に記載した。また、ヒト及びマウス NR8 $\gamma$  のアミノ酸配列を比較した結果を図 17 に記載した。

最終的に単離した mNR8 $\gamma$ 、及び mNR8 $\beta$  の完全長 cDNA の両者はヒト NR8 同様の選択的スプライシングによって、538 アミノ酸からなる細胞膜貫通型受容体蛋白と、144 アミノ酸からなる可溶性受容体様蛋白をそれぞれコード可能であ

するために、RT-PCR 解析法による mRNA の検出を行った。RT-PCR 解析に用いるプライマーとして、センス側（下流方向）プライマーに NR8-SN1 プライマー（配列番号：9）を選択し、アンチセンス側（上流方向）プライマーに NR8-AS1 Primer を選択した。鋳型として、Mouse Multiple Tissue cDNA Panel (Clontech #K1423-1) を用いた。PCR には Advantage cDNA Polymerase Mix (Clontech#8417-1) を用い、Perkin Elmer Gene Amp PCR System 2400 サーマルサイクラーを使用した。PCR 反応は下記のサイクル条件にて実施することで、標的遺伝子の増幅を試みた。

PCR 条件は、94°C で 4 分、「94°C で 20 秒、72°C で 1 分」を 5 サイクル、「94°C で 20 秒、70°C で 1 分」を 5 サイクル、「94°C で 20 秒、68°C で 1 分」を 24 サイクル、72°C で 3 分、および 4°C にて終結、である。

RT-PCR の結果を図 18 に示す通り、精巢、及び 17 日目胚において同遺伝子の強発現が検出されたほか、解析をおこなった全てのマウス臓器、及び組織由来の mRNA において構成的な遺伝子発現が認められた。また解析に使用した全ての鋳型に対して、マウス G3PDH プライマーを用い上記 PCR 条件にてハウスキーピング遺伝子 G3PDH の発現を検出することで、予め鋳型 mRNA のコピー数がサンプル間で Normalize（標準化）されていることを確認している。また、ここで、検出された RT-PCR 増幅産物のサイズは、320 bp であり、これは決定した塩基配列から計算されるサイズと一致する。従ってこれらは、マウス NR8 特異的な PCR 増幅反応による産物であると考えられた。このことを更に確認するために、17 日目胚において増幅された PCR 産物を前記 7-2) に従い、pGEM-T Easy vector にサブクローニングし、塩基配列を解析した。その結果マウス NR8 の部分塩基配列であることを認め、非特異的な PCR 増幅による産物である可能性を否定した。

#### 8-2) ノーザンブロッティング法によるマウス NR8 遺伝子の発現様態解析

各マウス臓器における NR8 の遺伝子発現様態の解析と、NR8 転写サイズの同

ける NR8 の分子機能が、全身性の造血機能に関与する可能性や、或いは免疫応答、及び造血機能のみならず、多岐にわたる生体の生理調節機構に関与する可能性をも示唆しており、つまり、そのリガンドはホルモン様因子として機能し得る可能性も考えられる。

【実施例 9】 プラークスクリーニングによる NR8 マウスゲノム遺伝子の単離  
本発明者等は、次に、マウス NR8 遺伝子のゲノム構造の解析を目指し、マウスゲノム DNA ライブラリーに対するプラークハイブリダイゼーションを試みた。ライブラリーとして Lambda FIX II に構築された 129SVJ 株 Genomic DNA (Stratagene#946313)を用いた。約  $5.0 \times 10^5$  プラークのゲノムライブラリーを展開し、Hybond N(+) (Amersham #RPN303B)付電荷ナイロン膜にプロットした後、一次スクリーニングに提供した。プローブには、前記 7-4)にて得られた、5'-RACE 産物の NR8 $\beta$  cDNA 断片を用いた。プローブの調製は前記 8-2)同様、Mega Prime Kit を用い [ $\alpha$ - $^{32}$ P]dCTP によってラジオアイソトープ標識した。ハイブリダイゼーションには Express Hyb-ridization Solution を用い、65°C / 30 分のプレハイブリダイゼーションの後、熱変性させた標識プローブを加え、65°C / 16 時間のハイブリダイゼーションを実施した。下記の条件にて洗浄をおこなった後、X 線フィルム (Kodak, cat#165-1512) に露光し、マウス NR8 陽性プラークを検出した。

洗浄条件は、(1) 1x SSC / 0.1% SDS, 室温で 5 分、(2) 1x SSC / 0.1% SDS, 58°C で 30 分、(3) 0.5x SSC / 0.1% SDS, 58°C で 30 分である。

その結果、陽性、或いは疑陽性を示す、独立した 16 クローンが得られた。一次スクリーニングによって得られた、この 16 クローンに対し、同様に二次スクリーニングをおこなった結果、NR8 陽性を示す、独立した 9 クローンのプラークの単離に成功した。

産業上の利用の可能性

## 請求の範囲

1. 配列番号：1に示す1位のアミノ酸Metから361位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列からなり、配列番号：1に示す1位のアミノ酸Metから361位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

2. 配列番号：3に示す1位のアミノ酸Metから144位のアミノ酸Leuまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列からなり、配列番号：3に示す1位のアミノ酸Metから144位のアミノ酸Leuまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

3. 配列番号：5に示す1位のアミノ酸Metから237位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列からなり、配列番号：5に示す1位のアミノ酸Metから237位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

4. 配列番号：7に示す1位のアミノ酸Metから538位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質、又は該蛋白質中のアミノ酸配列において1若しくは複数個のアミノ酸の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列からなり、配列番号：7に示す1位のアミノ酸Metから538位のアミノ酸Serまでのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

e t から 5 3 8 位のアミノ酸 S e r までのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

1 1. 配列番号：2 0 に記載の塩基配列からなる DNA とハイブリダイズする DNA がコードする蛋白質であって、配列番号：1 9 に示す 1 位のアミノ酸 M e t から 1 4 4 位のアミノ酸 L e u までのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

1 2. 配列番号：2 2 に記載の塩基配列からなる DNA とハイブリダイズする DNA がコードする蛋白質であって、配列番号：2 1 に示す 1 位のアミノ酸 M e t から 5 3 8 位のアミノ酸 S e r までのアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等な蛋白質。

1 3. 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の蛋白質と他のペプチド又はポリペプチドとからなる融合蛋白質。

1 4. 請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の蛋白質をコードする DNA。

1 5. 請求項 1 4 に記載の DNA が挿入されたベクター。

1 6. 請求項 1 4 に記載の DNA を発現可能に保持する形質転換体。

1 7. 請求項 1 6 に記載の形質転換体を培養する工程を含む、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の蛋白質の製造方法。

1 8. 請求項 1 ～ 1 3 に記載の蛋白質に結合する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の蛋白質に被験試料を接触させる工程、および

(b) 請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の蛋白質に結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法。

1 9. 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の蛋白質に対して特異的に結合する抗体。

2 0. 請求項 1 9 に記載の抗体と、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載



1 / 19

1

NR8*	40862	<u>SLLPLEFRKDSYELQVRAGMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQIQSEGRCEAGMDTPLL</u>	41032
hTPOR	442	<u>LELRPRSRYLQLRAR-LNGPTYQGPWSSWSDPTRVEIATE</u>	481
hOBR	292	<u>SLLVDSILPGSSYEVQVRGKRLDGP---GIWSDWSTPRVFTIQ</u>	331
hIL2Rb	201	<u>DIQYEFQVRVKPLQGEFT--TWSPWSQPLAFRIK</u>	232
hIL7R	189	<u>TLLQRKLQPAAMYEIKVRS--IPDHYFKGFWESEWSPSYFRIPEINNSSGEMDPILL</u>	243
hGM-CSFRb	196	<u>TLGPEHLMPSSTYVARVTRLAPGSRLSGRPSKWSPEVCWDSQ</u>	238
	419	<u>TGYNGIWSEWSEARSWDIES</u>	438
mIL3Rb	200	<u>NLEPKLFLPNSIYAARVTRLASGSSLGRPSRWSPENVHWSQ</u>	242
	404	<u>QLEPDISYCARVRVKPI--SDYDGIWSEWSNEYTWTI</u>	438
hIL5Ra	302	<u>SKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPI</u>	329
hIL9R	241	<u>YTGQWSEWSQPVCFQ</u>	255
hEPOR	211	<u>RGRTRYTFAVRAR-MAEPSFGGFWSAWSEPVSLLTPSD</u>	247
hIL2Rr	209	<u>SLPSVDGQKRYTFRVRSRNFNPLCGSAQH--WSEWSHPI</u>	244
hIL12R	197	<u>LCPLEMNVAQEFQLRRRQLGSGQSS-----WSKWSSPV</u>	229
hIL12Rb	282	<u>LDLKPFTYEFQISSKL---HL YKGSWSDWSESLRAQTPEE</u>	319

図 2

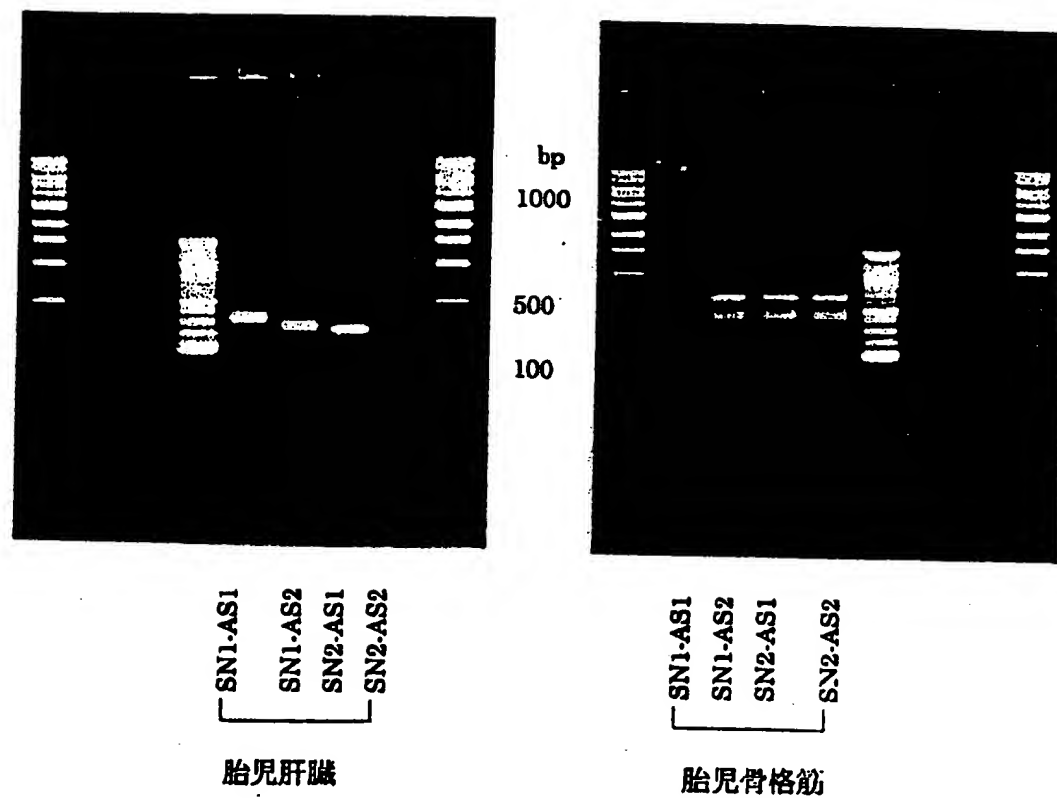
[質問式 (Query) : 39181-39360]

NR8 39233 HQVKPAPPFN—VTVTFSGQYNISWRS-DYEDP——AFYMLKGKLQY 39355  
hIL6Ra 214 LQPDPPANI—TVTAVAR-NPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRY 257  
hgp130 218 YKVKPNPPHNL—SVINSEELSSILKLTWT-NPSIKSV—IILKYNIQY 261  
rOBRb 234 VKPDPPGLRMEVTDGNLKISWDS—QTKAP 263

[質問式 (Query) : 42301-42480]

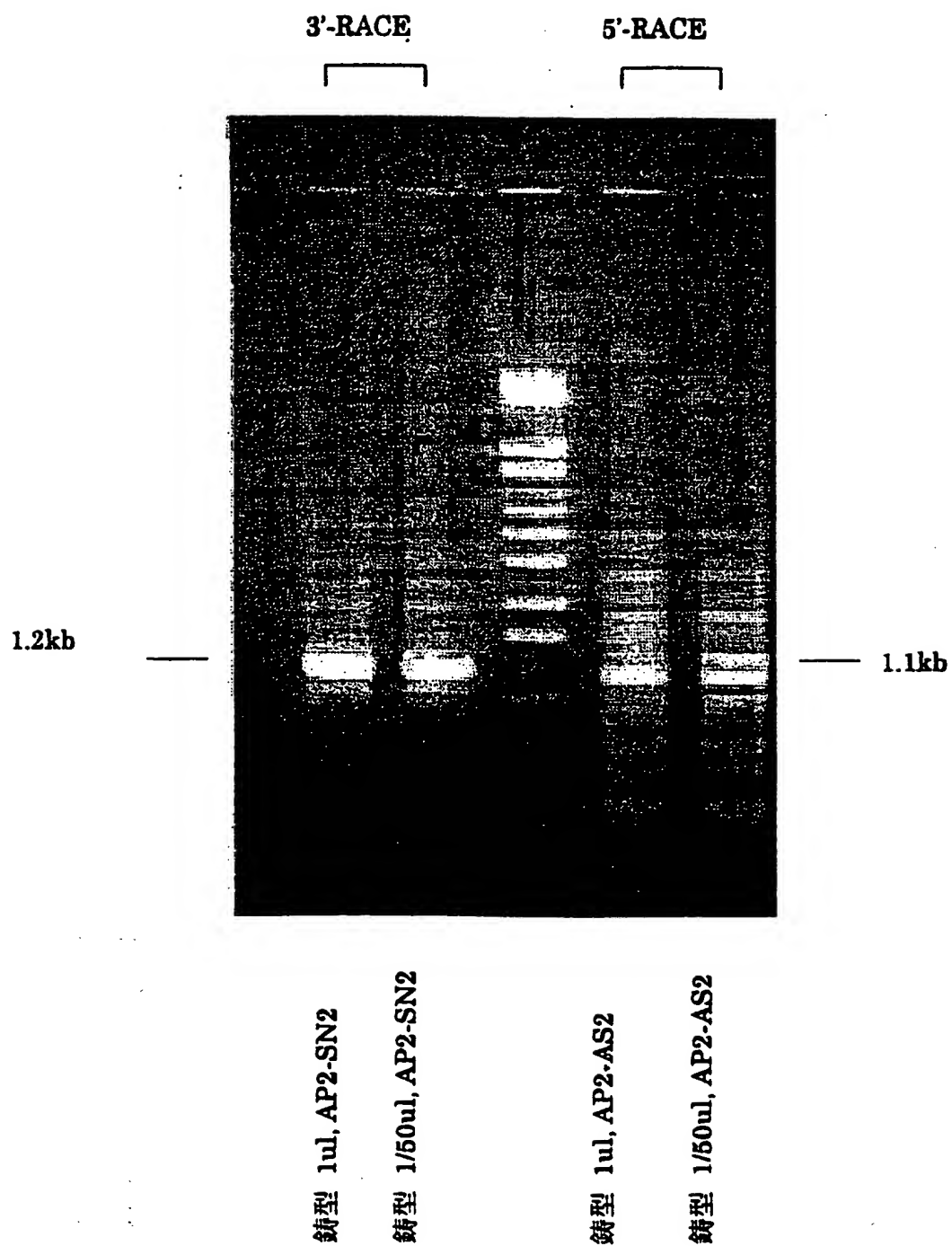
NR8 42307 VPSPERFFMPLYKGCSGDFK 42366  
mIL9R 305 IPSPEAFFHPLYSVYHGDFQ 324  
hIL9R 305 VPSPAMFFQPLYSVHNGNFQ 324

図 3



4 / 19

図 4



5 / 19

☒ 5

10 20 30 40 50 60 70 80  
GGCAGCCAGCGGCTCAGACAGACCCACTGGCGTCTCTGCTGAGTGACCGTAAGCTCGGCGTCTGGCCCTCTGCCTGC

90 100 110 120 130 140 150 160  
CTCTCCCTGAGTGTGGCTGACAGCCACGCAGCTGTGTCTGTCTGTCTGCGGCCCGTGCATCCCTGCTGCGGCCGCTGGT

170 180 190 200 210 220 230 240  
ACCTTCCTTGGCGTCTCTTTCTCTGTCTGCTGCTCTGTGGGACACCTGCCTGGAGGCCAGCTGCCCGTCATCAGAGTG

250 260 270 280 290 300 310 320  
ACAGGTCTTATGACAGCCTGATTGGTGACTCGGCTGGGTGTGGATTCTACCCACGGCCTCTGCCTGCTTTCTCAGACC

330 340 350 360 370 380 390 400  
CTCATCTGTACCCCCACGCTGAACCCAGCTGCCACCCCCAGAAGCCCATCAGACTGCCCCAGCACAGGAATGGATTT

410 420 430 440 450 460 470 480  
CTGAGAAAGAAGCCGAAACAGAAGGCCCGTGGGAGTCAGCATGCCGCGTGGCTGGGCCGCCCTTGCTCCTGCTGCTGC  
M P R G W A A P L L L L L L

490 500 510 520 530 540 550 560  
TCCAGGGAGGCTGGGCTGCCCCGACCTCGTCTGCTACACCGATTACCTCCAGACGGTCATCTGCATCTGGAATGTGG  
Q G G W G C P D L V C Y T D Y L Q T V I C I L E M W

570 580 590 600 610 620 630 640  
AACCTCCACCCAGCACGCTCACCTTACCTGGCAAGACCAGTATGAAGAGCTGAAGGACGAGGCCACCTCCTGCAGCCT  
N L H P S T L T L T W Q D Q Y E E L K D E A T S C S L

650 660 670 680 690 700 710 720  
CCACAGGTGCGCCACAATGCCACGCATGCCACCTACACCTGCCACATGGATGTATTCCACTTCATGGCCGACGACATTT  
H R S A H N A T H A T Y T C H M D V F H F M A D D I F

730 740 750 760 770 780 790 800  
TCAGTGTCAACATCAGACAGCTGTGGCACTACTCCAGGAGTGTGGCAGCTTTCTCCTGGCTGAGAGCATCAAGCCG  
S V N I T D Q S G N Y S Q E C G S F L L A E S I K P

810 820 830 840 850 860 870 880  
GCTCCCCCTTTCAACGTGACTGTGACCTTCTCAGGACAGTATAATATCTCCTGGCGCTCAGATTACGAAGACCCTGCCTT  
A P P F N V T V T F S G Q Y N I S W R S D Y E D P A F

890 900 910 920 930 940 950 960  
CTACATGCTGAAGGCAAGCTTCAGTATGAGCTGCAGTACAGGAACCGGGAGACCCCTGGGCTGTGAGTCCGAGGAGAA  
Y M L K G K L Q Y E L Q Y R N R G D P W A V S P R R K

970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040  
AGCTGATCTCAGTGGACTCAAGAAGTGTCTCCCTCCTCCCCCTGGAGTCCGCAAAGACTCGAGCTATGAGCTGCAGGTG  
L I S V D S R S V S L L P L E F R K D S S Y E L Q V

1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120  
CGGGCAGGGCCCATGCCTGGCTCCTCCTACCAGGGGACCTGGAGTGAATGGAGTGACCCGGTCATCTTCAGACCCAGTC  
R A G P M P G S S Y Q G T W S E W S D P V I F Q T Q S

1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190	1200
AGAGGAGTTAAAGGAAGGCTGGAACCCCTCACCTGCTGCTTCTCCTCGCTGTGTCATAGTCTTCATTCTCGCCTTCTGGA							
E	E	L	K	E	G	W	N
1210	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280
GCCTGAAGACCCATCCATTGTGGAGGCTATGGAAGAAGATATGGGCCGTCGCCAGCCCTGAGCGGTTCTTCATGCCCTG							
L	K	T	H	P	L	W	R
1290	1300	1310	1320	1330	1340	1350	1360
TACAAGGGCTGCAGCGGAGACTTCAAGAAATGGGTGGGTGCACCCTTCACTGGCTCCAGCCTGGAGCTGGGACCCTGGAG							
Y	K	G	C	S	G	D	F
1370	1380	1390	1400	1410	1420	1430	1440
CCCAGAGGTGCCCTCCACCCTGGAGGTGTACAGCTGCCACCCACCCAGCAGCCCTGTGGAGTGTGACTTCACCAGCCCCG							
P	E	V	P	S	T	L	E
1450	1460	1470	1480	1490	1500	1510	1520
GGGACGAAGGACCCCCCGGAGCTACCTCCGCCAGTGGGTGGTCATTCTCCGCCACTTTCGAGCCCTGGACCCAGGCC							
D	E	G	P	P	R	S	Y
1530	1540	1550	1560	1570	1580	1590	1600
AGCTAATGAGGCTGACTGGATGTCCAGAGCTGGCCAGGCCACTGGGCCCTGAGCCAGAGACAAGGTCACCTGGGCTGTGA							
S	*	*					
1610	1620	1630	1640	1650	1660	1670	1680
TGTGAAGACACCTGCAGCCTTTGGTCTCCTGGATGGGCCTTTGAGCCTGATGTTACAGTGTCTGTGTGTGTGTGCATAT							
1690	1700	1710	1720	1730	1740	1750	1760
GTGTGTGTGTGCATATGCATGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTTAGGTGCCAGTGGCATGTCCACGTGTGTGTGATTGCACG							
1770	1780	1790	1800	1810	1820	1830	1840
TGCCTGTGGGCTGGGATAATGCCCATGGTACTCCATGCATTACCTGCCCTGTGCATGTCTGGACTCACGGAGCTCACC							
1850	1860	1870	1880	1890	1900	1910	1920
CATGTGCACAAGTGTGCACAGTAAACGTGTTTGTGGTCAACAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA							
1930							
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA							

7 / 19

☒ 7

10 20 30 40 50 60 70 80  
GGCAGCCAGCGGGCTCAGACAGACCCACTGGCGTCTCTCTGCTGAGTGACCGTAAGCTCGGCGTCTGGCCCTCTGCCTGC

90 100 110 120 130 140 150 160  
CTCTCCCTGAGTGTGGCTGACAGCCACGCAGCTGTGTCTGTCTGTCTGCGGGCCGTGCATCCCTGCTGCGGGCCGCTGT

170 180 190 200 210 220 230 240  
ACCTTCCTTGCCGTCTCTTCTCTGTCTGCTGCTGTGTGGACACCTGCCTGGAGGCCAGCTGCCCGTCATCAGAGTG

250 260 270 280 290 300 310 320  
ACAGGTCTTATGACAGCCTGATTGGTGACTCGGCTGGGTGTGGATTCTACCCAGGCCTCTGCCTGCTTTCTCAGACC

330 340 350 360 370 380 390 400  
CTCATCTGTACCCCCAGCTGAACCCAGCTGCCACCCCAAGCCCATCAGACTGCCCCAGCACACGGAATGGATT

410 420 430 440 450 460 470 480  
CTGAGAAAGAAGCCGAAACAGAAGGCCCGTGGGAGTCAGCATGCCGCGTGGCTGGGCCGCCCTTGTCTCTGCTGCTGC  
M P R G W A A P L L L L L L

490 500 510 520 530 540 550 560  
TCCAGGGAGGCTGGGGCTGCCCCGACCTCGTCTGCTACACCGATTACCTCCAGACGGTCATCTGCATCCTGGAAATGTGG  
Q G G W G C P D L V C Y T D Y L Q T V I C I L E M W

570 580 590 600 610 620 630 640  
AACCTCCACCCAGCACGCTCACCTTACCTGGCAAGACCAGTATGAAGAGCTGAAGGACGAGGCCACCTCCTGCAGCCT  
N L H P S T L T L T W Q D Q Y E E L K D E A T S C S L

650 660 670 680 690 700 710 720  
CCACAGGTGGGCCACAATGCCACGCATGCCACCTACACCTGCCACATGGATGTATTCCACTTCATGGCCGACGACATT  
H R S A H N A T H A T Y T C H M D V F H F M A D D I F  
M P R M P P T P A T W M Y S T S W P T T F

730 740 750 760 770 780 790 800  
TCAGTGTCAACATCACAGACCAGTCTGGCAACTACTCCAGGAGTGTGGCAGCTTCTCCTGGCTGAGAGCAAGTCCGAG  
S V N I T D Q S G N Y S Q E C G S F L L A E S K S E  
S V S T S Q T S L A T T P R S V A A F S W L R A S P R

810 820 830 840 850 860 870 880  
GAGAAAGCTGATCTCAGTGGACTCAAGAAGTGTCTCCCTCCTCCCGTGGAGTCCGCAAAGACTCGAGCTATGAGCTGC  
E K A D L S G L K K C L P P P P G V P Q R L E L \*  
R K L I S V D S R S V S L L P L E F R K D S S Y E L Q

890 900 910 920 930 940 950 960  
AGGTGCGGGCAGGGCCATGCCTGGCTCCTCCTACCAGGGGACCTGGAGTGAATGGAGTGACCCGGTCATCTTTCAGACC  
V R A G P M P G S S Y Q G T W S E W S D P V I F Q T

8 / 19

8

970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040  
CAGTCAGAGGAGTTAAAGGAAGGCTGGAACCCCTCACCTGCTGCTTCTCCTCCTGCTTGTCATAGTCTTCATTCTGCCTT

Q S E E L K E G W N P H L L L L L L V I V F I P A F  
1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120  
CTGGAGCCTGAAGACCCATCCATTGTGGAGGCTATGGAAGAAGATATGGGCCGTCCCAGCCCTGAGCGGTTCTTCATGC

W S L K T H P L W R L W K K I W A V P S P E R F F M P  
1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200  
CCCTGTACAAGGGCTGCAGCGGAGACTTCAAGAAATGGGTGGGTGCACCCTTCACTGGCTCCAGCCTGGAGCTGGGACCC

L Y K G C S G D F K K W V G A P F T G S S L E L G P  
1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280  
TGGAGCCCAGAGGTGCCCTCCACCCTGGAGGTGTACAGCTGCCACCCACCCAGCAGCCCTGTGGAGTGTGACTTCACCAG

W S P E V P S T L E V Y S C H P P S S P V E C D F T S  
1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360  
CCCCGGGGACGAAGGACCCCCCGGAGCTACCTCCGCCAGTGGGTGGTCATTCTCCGCCACTTTCGAGCCCTGGACCCC

P G D E G P P R S Y L R Q W V V I P P P L S S P G P Q  
1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440  
AGGCCAGCTAATGAGGCTGACTGGATGTCCAGAGCTGGCCAGGCCACTGGGCCCTGAGCCAGAGACAAGGTACCTGGGC

A S \* \*

1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520  
TGTGATGTGAAGACACCTGCAGCCTTTGGTCTCCTGGATGGGCCTTTGAGCCTGATGTTACAGTGTCTGTGTGTGTGTG

1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600  
CATATGTGTGTGTGTGCATATGCATGTGTGTGTGTGTGTGTCTTAGGTGCGCAGTGGCATGTCCACGTGTGTGTGATT

1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680  
GCACGTGCCTGTGGGCCTGGGATAATGCCCATGGTACTCCATGCATTACCTGCCCTGTGCATGTCTGGACTCACGGAGC

1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760  
TCACCCATGTGCACAAGTGTGCACAGTAAACGTGTTTGTGGTCAACAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

1770 1780  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA



9 / 19

9

10 20 30 40 50 60 70 80  
GGCAGCCAGCGCCTCAGACAGACCCACTGGCGTCTCTCTGCTGAGTGACCGTAAGCTCGGCGTCTGGCCCTCTGCCTGC

90 100 110 120 130 140 150 160  
CTCTCCCTGAGTGTGGCTGACAGCCACGCAGCTGTGTCTGTCTGTCTGCGGCCCGTGCATCCCTGCTGCGGCCGCCTGCT

170 180 190 200 210 220 230 240  
ACCTTCCTTGCCGTCTCTTCTCTGTCTGCTGCTGTGTGGACACCTGCCTGGAGGCCAGCTGCCGTCTCAGAGTG

250 260 270 280 290 300 310 320  
ACAGTCTTATGACAGCCTGATTGGTGACTCGGGCTGGGTGTGGATTCTACCCACGGCCTCTGCCTGCTTTCTCAGACC

330 340 350 360 370 380 390 400  
CTCATCTGTACCCCCACGCTGAACCCAGCTGCCACCCCAAGCCCATCAGACTGCCCCAGCACACGGAATGGATT

410 420 430 440 450 460 470 480  
CTGAGAAAGAAGCCGAAACAGAAGGCCCGTGGGAGTCAGCATGCCGCGTGGCTGGGCCGCCCTTCTCTGCTGCTGC  
M P R G W A A P L L L L L

490 500 510 520 530 540 550 560  
TCCAGGGAGGCTGGGGCTGCCCGACCTCGTCTGCTACACCGATTACCTCCAGACGGTCATCTGCATCCTGGAAATGTGG  
Q G G W G C P D L V C Y T D Y L Q T V I C I L E M W

570 580 590 600 610 620 630 640  
AACCTCCACCCAGCACGCTCACCTTACCTGGCAAGACCAGTATGAAGAGCTGAAGGACGAGGCCACCTCTGCAGCCT  
N L H P S T L T L T W Q D Q Y E E L K D E A T S C S L

650 660 670 680 690 700 710 720  
CCACAGGTGCGCCACAATGCCACGCATGCCACCTACACCTGCCACATGGATGTATTCCACTTCATGCGCCAGCATT  
H R S A H N A T H A T Y T C H M D V F H F M A D D I F

730 740 750 760 770 780 790 800  
TCAGTGTCAACATCACAGACCACTCTGGCAACTACTCCAGGAGTGTGGCAGCTTTCTCTGGCTGAGAGCATCAAGCCG  
S V N I T D Q S G N Y S Q E C G S F L L A E S I K P

810 820 830 840 850 860 870 880  
GCTCCCCCTTTCAACGTGACTGTGACCTTCTCAGGACAGTATAATATCTCTGGCGCTCAGATTACGAAGACCTGCCTT  
A P P F N V T V T F S G Q Y N I S W R S D Y E D P A F

890 900 910 920 930 940 950 960  
CTACATGCTGAAGGCAAGCTTCAGTATGAGCTGCAGTACAGGAACCGGGAGACCCCTGGGCTGTGAGTCCGAGGAGAA  
Y M L K G K L Q Y E L Q Y R N R G D P W A V S P R R K

970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040  
AGCTGATCTCAGTGGACTCAAGAAGTGTCTCCCTCCTCCCTGGAGTTCGCAAAGACTCGAGCTATGAGCTGCAGGTG  
L I S V D S R S V S L L P L E F R K D S S Y E L Q V

1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120  
CGGGCAGGGCCCATGCCTGGCTCCTCCTACCAGGGGACCTGGAGTGAATGGAGTGACCCGGTCATCTTTCAGACCCAGTC  
R A G P M P G S S Y Q G T W S E W S D P V I F Q T Q S

10/19

☒ 10

1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200  
AGAGGAGTTAAAGGAAGGCTGGAACCCCTCACCTGCTGCTTCTCCTCTGCTTGTCATAGTCTTCATTCTGCCTTCTGGA  
E E L K E G W N P H L L L L L V I V F I P A F W S  
1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280  
GCCTGAAGACCCATCCATTGTGGAGGCTATGGAAGAAGATATGGGCCGTCCCAGCCCTGAGCGGTTCTTCATGCCCTG  
L K T H P L W R L W K K I W A V P S P E R F F M P L  
1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360  
TACAAGGGCTGCAGCGGAGACTTCAAGAAATGGGTGGGTGACCCCTTCACTGGCTCCAGCCTGGAGCTGGGACCCTGGAG  
Y K G C S G D F K K W V G A P F T G S S L E L G P W S  
1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440  
CCCAGAGGTGCCCTCCACCCTGGAGGTGTACAGCTGCCACCCACCACGGAGCCCGCCAAGAGGCTGCAGCTCACGGAGC  
P E V P S T L E V Y S C H P P R S P A K R L Q L T E L  
1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520  
TACAAGAACCAGCAGAGCTGGTGGAGTCTGACGGTGTGCCAAGCCAGCTTCTGGCCGACAGCCAGAAGCTCGGGGGG  
Q E P A E L V E S D G V P K P S F W P T A Q N S G G

1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600  
TCAGCTTACAGTGAGGAGAGGGATCGGCCATACGGCCTGGTGTCCATTGACACAGTGACTGTGCTAGATGCAGAGGGGCC  
S A Y S E E R D R P Y G L V S I D T V T V L D A E G P

1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680  
ATGCACCTGGCCCTGCAGCTGTGAGGATGACGGCTACCCAGCCCTGGACCTGGATGCTGGCCTGGAGCCAGCCAGGCC  
C T W P C S C E D D G Y P A L D L D A G L E P S P G L

1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760  
TAGAGGACCCACTCTTGATGCAGGGACCACAGTCCTGTCTGTGGCTGTGTCTCAGCTGGCAGCCCTGGGCTAGGAGGG  
E D P L L D A G T T V L S C G C V S A G S P G L G G

1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840  
CCCTGGGAAGCCTCCTGGACAGACTAAAGCCACCCCTTGACAGATGGGGAGGACTGGGCTGGGGGACTGCCCTGGGGTGG  
P L G S L L D R L K P P L A D G E D W A G G L P W G G

1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920  
CCGGTCACCTGGAGGGGTCTCAGAGAGTGAGGGGGCTCACCCCTGGCCGGCTGGATATGGACACGTTTGACAGTGGCT  
R S P G G V S E S E A G S P L A G L D M D T F D S G F

1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000  
TTGTGGGCTCTGACTGCAGCAGCCCTGTGGAGTGTGACTTCACCAGCCCCGGGGACGAAGGACCCCCCGGAGCTACCTC  
V G S D C S S P V E C D F T S P G D E G P P R S Y L

2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080  
CGCCAGTGGGTGGTCATTCTCCGCCACTTTCGAGCCCTGGACCCAGGCCAGCTAATGAGGCTGACTGGATGTCCAGAG  
R Q W V V I P P P L S S P G P Q A S \* \*

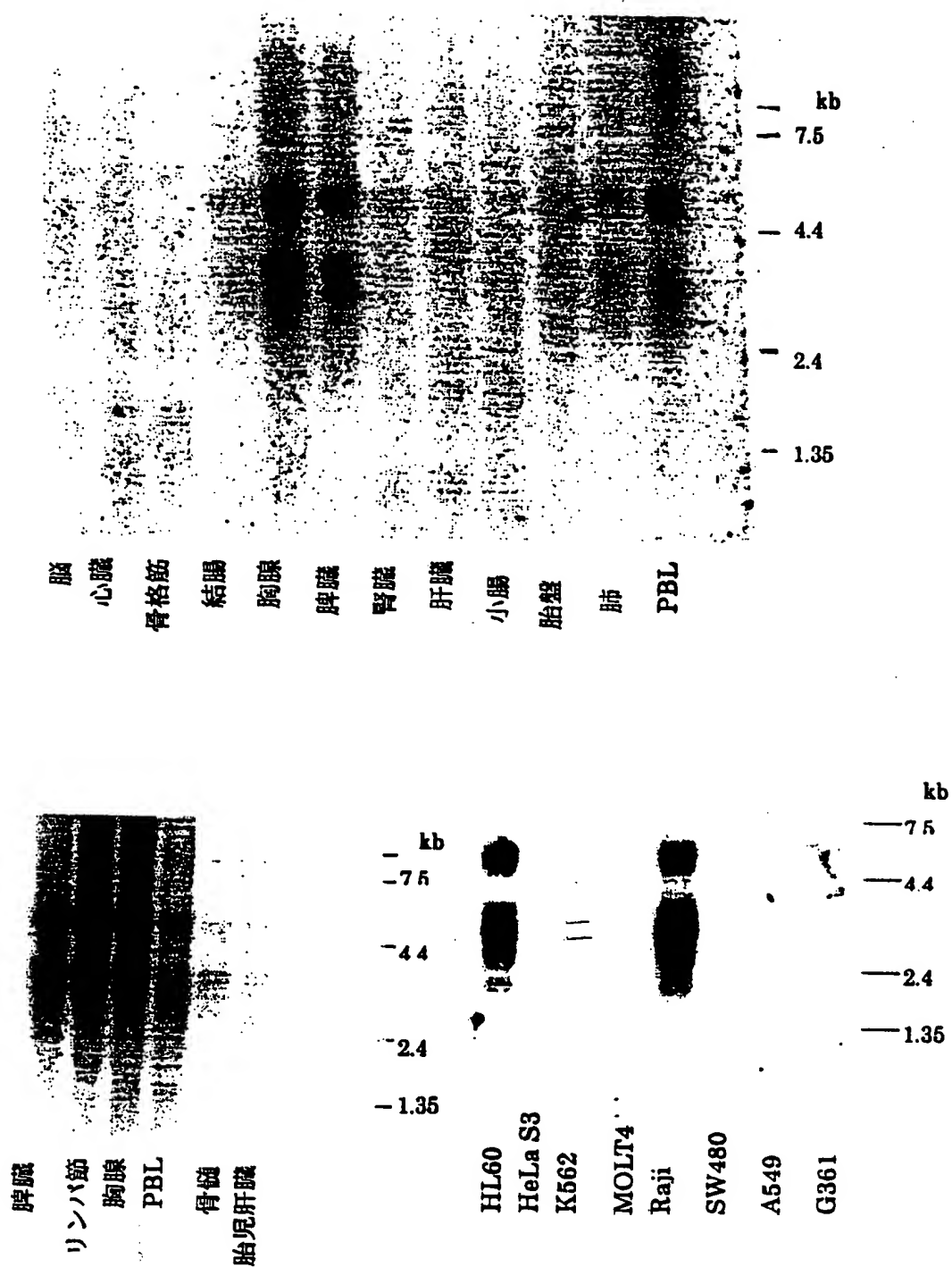
11/19

図 11

2090	2100	2110	2120	2130	2140	2150	2160
CTGGCCAGGCCACTGGGCCCTGAGCCAGAGACAAGGTCACCTGGGCTGTGATGTGAAGACACCTGCAGCCTTTGTCTCC							
2170	2180	2190	2200	2210	2220	2230	2240
TGGATGGGCCTTTGAGCCTGATGTTTACAGTGCTGTGTGTGTGTGCATATGTGTGTGTGTGCATATGCATGTGTGTGTG							
2250	2260	2270	2280	2290	2300	2310	2320
TGTGTGTGTCTTAGGTGCGCAGTGGCATGTCCACGTGTGTGTGATTGCACGTGCCTGTGGGCCTGGGATAATGCCCATGG							
2330	2340	2350	2360	2370	2380	2390	2400
TACTCCATGCATTCACTGCCCTGTGCATGTCTGGACTCAGGAGCTACCCATGTGCACAAGTGTGCACAGTAAACGTTG							
2410	2420	2430	2440	2450	2460	2470	2480
TTTGTGGTCAACAGAA							

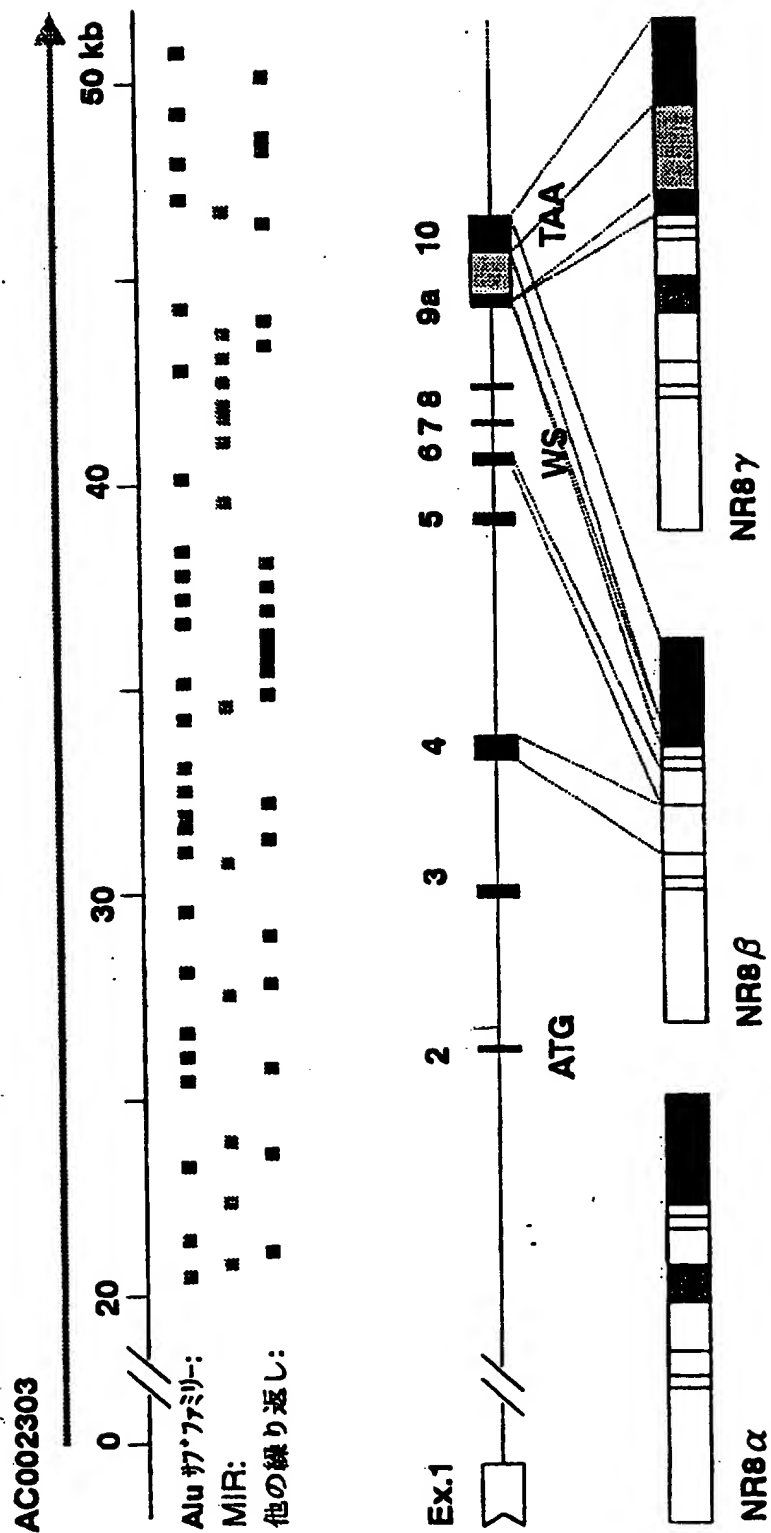
12/19

図 12



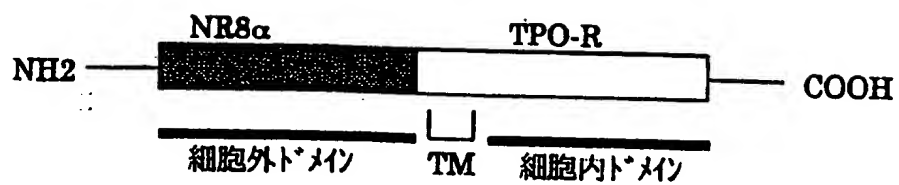
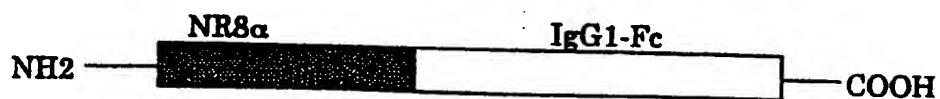
13/19

図 13



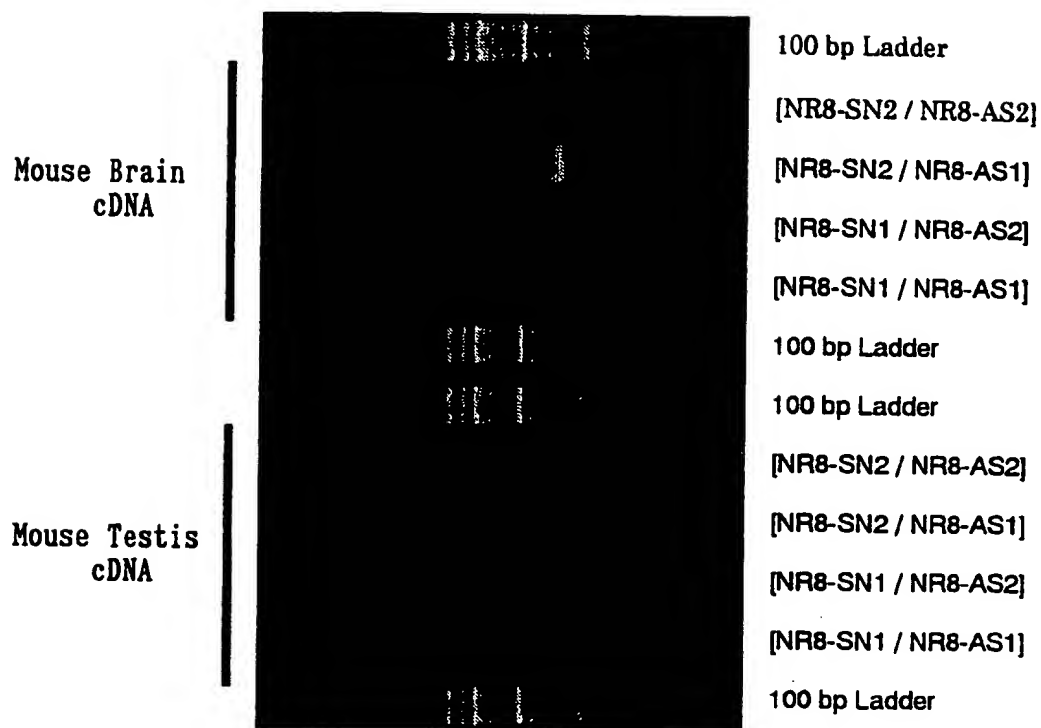
14/19

図 14

**pEF-NR8/TPO-R****pEF-NR8/IgG-Fc****pEF-BOS/NR8b FLAG**

15 / 19

15



16

hNR8BETA	MPRGWAAPLI	LEMEQGGWGC	PDEVCYEDYE	QAVECCEBEM	40
mNR8BETA	MPRGWAASLI	LEMEQGGWGC	PDEVCYEDYE	QAVECCEBEM	40
hNR8BETA	NEHPSTETLT	WQDQYEEIKD	EATSCSEHRS	AHNATHAAT	80
mNR8BETA	NEHPSTETLT	WQDQYEEIKD	EATSCSEHRS	AHNATHAAT	80
hNR8BETA	CHMDVPEHMA	DDIEFSVNETD	QSGNYSQECG	SFELAESKSE	120
mNR8BETA	SHMDVPEHMA	DDIEFSVNETD	QSGNYSQECG	SFELAESKSE	120
hNR8BETA	EKADLSGLIK	CLPPPPGVPO	RDEL		144
mNR8BETA	EKADLSGLIK	CLPPPPGVPO	RDEL		144

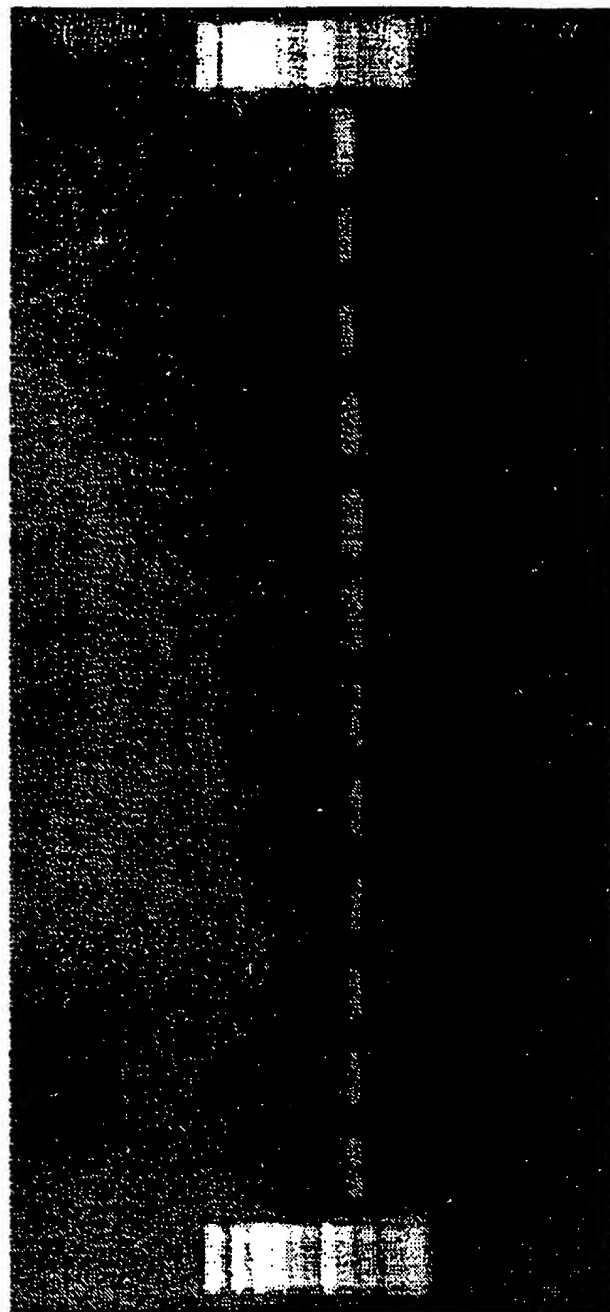


17/19

17

hNR8G	MPRGWAAPLL	LLLEQGGWGC	PDELVCYTDTL	QTVICTREMT	40
mNR8G	MPRGWAASLL	LLLEQGGWGC	PDELVCYTDTL	QTVICTREMT	40
hNR8G	NLEPSTLTLLT	WQDQYELKKI	EATSCSLHRS	AHNATHATYT	80
mNR8G	NLEPSTLTLLT	WQDQYELKKI	EATSCSLHRS	AHNATHATYT	80
hNR8G	CHMDVFHEMA	DEEFSVALTD	QSGNYSQECG	SEELAESETE	120
mNR8G	SHMDVFHEMA	DEEFSVALTD	QSGNYSQECG	SEELAESETE	120
hNR8G	APPFNVTVT	SGQYNISWRS	DYEDPAFYML	KGKLOVELOY	160
mNR8G	APPFNVTVT	SGQYNISWRS	DYEDPAFYML	KGKLOVELOY	160
hNR8G	RNRGDPWAVS	PRKRLISVDS	RSVSLPLEF	RKDSSYELOV	200
mNR8G	RNRGDPWAVS	PRKRLISVDS	RSVSLPLEF	RKDSSYELOV	200
hNR8G	RAGPMGSSY	QGTWSEWSDE	VLTQROSEEL	KEGWNPHEML	240
mNR8G	RAGPMGSSY	QGTWSEWSDE	VLTQROSEEL	KEGWNPHEML	240
hNR8G	LEMDVIVTEP	AFWSLQTEPE	WRLLWQKQWAV	PSPERPEMPE	280
mNR8G	LEMDVIVTEP	AFWSLQTEPE	WRLLWQKQWAV	PSPERPEMPE	280
hNR8G	YKGCSDGDK	WVGAPETGSS	LELGWSPERV	PSMLEVYSCH	320
mNR8G	YKGCSDGDK	WVGAPETGSS	LELGWSPERV	PSMLEVYSCH	320
hNR8G	PERSPAKRLQ	LTETQEPAL	VESDGVPKPS	FWPTAONSGG	360
mNR8G	PERSPAKRLQ	LTETQEPAL	VESDGVPKPS	FWPTAONSGG	360
hNR8G	SAYSEERDRP	YGLVSDTDT	VLDARGPCEN	PCSCEDDGVE	400
mNR8G	SAYSEERDRP	YGLVSDTDT	VLDARGPCEN	PCSCEDDGVE	400
hNR8G	ALDLDAGLEE	SGLEDEPLLD	AGTMTWSCGC	VSAGSPGLGG	440
mNR8G	ALDLDAGLEE	SGLEDEPLLD	AGTMTWSCGC	VSAGSPGLGG	440
hNR8G	PLGSLIDRLK	PPLADGEDWA	GGLPWGGRSP	GGVSESEAGS	480
mNR8G	PLGSLIDRLK	PPLADGEDWA	GGLPWGGRSP	GGVSESEAGS	480
hNR8G	PLAGLDMDTE	DSGEVGSDCS	SPVECDFTSP	GDEGPPRSYL	520
mNR8G	PLAGLDMDTE	DSGEVGSDCS	SPVECDFTSP	GDEGPPRSYL	520
hNR8G	RCWVVIPPL	SSPGPOAS			538
mNR8G	RCWVVIPPL	SSPGPOAS			538

图 18



100 bp Ladder

E17-day

E15-day

E11-day

E7-day

精巢

腎臟

骨格筋

肝臟

肺

脾臟

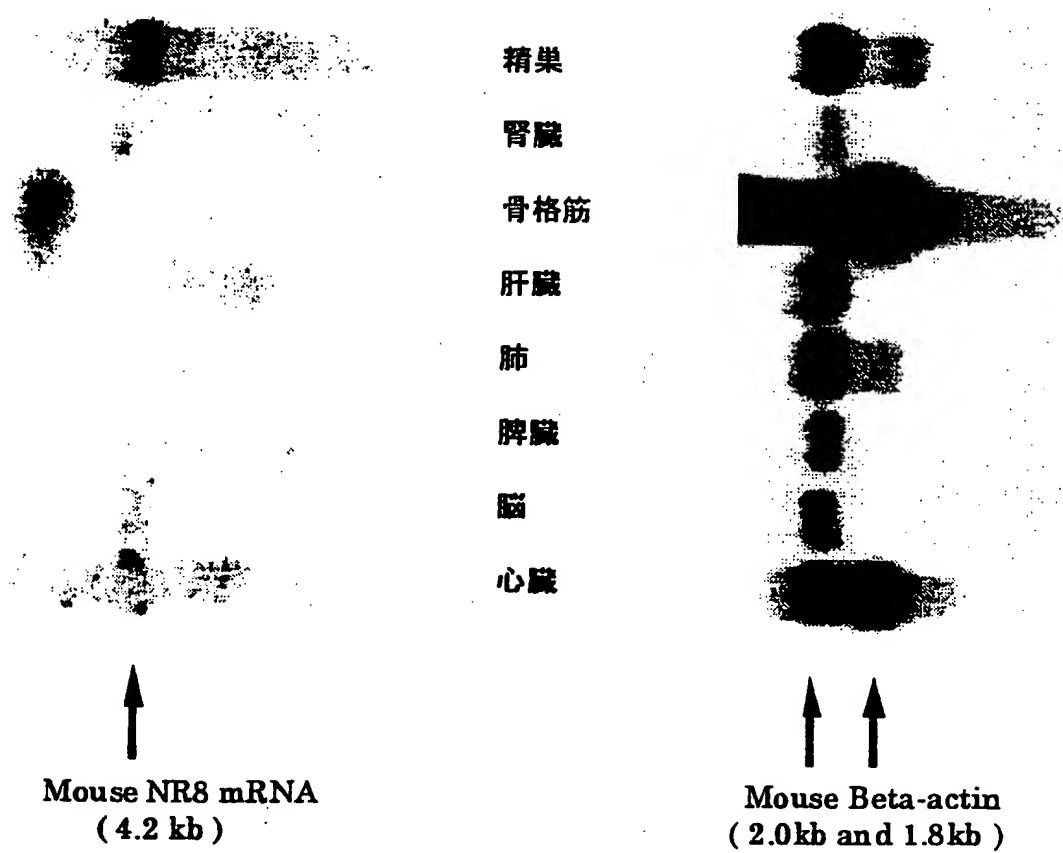
腦

心臟

: 100 bp Ladder

19 / 19

図 19



配列表

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI RESEARCH INSTITUTE FOR MOLECULAR MEDICINE, INC.

株式会社中外分子医学研究所

<120> NOVEL HEMOPOIETIN RECEPTOR PROTEIN

新規ヘモポエチン受容体蛋白質

<130> C2-004PCT

<150> JP 10-214720

<151> 1998-6-24

<160> 30

<170> PatentIn version 2.0

<210> 1

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

1

5

10

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln

95

100

105

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro

110

115

120

Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg

125

130

135

Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln

140 145 150 155

Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro

160 165 170

Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro

175 180 185

Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly

190 195 200

Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp

205 210 215

Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn

220 225 230 235

Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala

240 245 250

Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile

255 260 265

Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly

270 275 280

Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser

285 290 295

Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu

300 305 310 315

Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr

320 325 330

Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val

335 340 345

Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

350 355 360

<210> 2

<211> 1884

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (441)..(1523)

&lt;400&gt; 2

ggcagccagc ggccctcagac agaccactg gcgtctctct gctgagtgac cgtaagctcg 60

gcgtctggcc ctctgcctgc ctctccctga gtgtggctga cagccacgca gctgtgtctg 120

tctgtctgcg gcccgctgcat cctgctgcg gccgcctggt accttccttg cgtctctttt 180

cctctgtctg ctgctctgtg ggacacctgc ctggaggccc agctgcccgat catcagagtg 240

acaggtctta tgacagcctg attggtgact cgggctgggt gtggattctc accccaggcc 300

tctgcctgct ttctcagacc ctcatctgtc acccccacgc tgaaccacgc tgccaccccc 360

agaagcccat cagactgccc ccagcacacg gaatggattt ctgagaaaga agccgaaaca 420

gaaggcccggt gggagtcagc atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg 473

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

1

5

10

ctg ctg ctc cag gga ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc 521

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

gat tac ctc cag acg gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac 569

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His



30	35	40	
ccc agc acg ctc acc ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag			617
Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys			
45	50	55	
gac gag gcc acc tcc tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg			665
Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr			
60	65	70	75
cat gcc acc tac acc tgc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac			713
His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp			
80	85	90	
gac att ttc agt gtc aac atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag			761
Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln			
95	100	105	
gag tgt ggc agc ttt ctc ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct			809
Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro			
110	115	120	
ttc aac gtg act gtg acc ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc			857
Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg			
125	130	135	

tca gat tac gaa gac cct gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag 905

Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln

140

145

150

155

tat gag ctg cag tac agg aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg 953

Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro

160

165

170

agg aga aag ctg atc tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc 1001

Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro

175

180

185

ctg gag ttc cgc aaa gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg 1049

Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly

190

195

200

ccc atg cct ggc tcc tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac 1097

Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp

205

210

215

ccg gtc atc ttt cag acc cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac 1145

Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn

220

225

230

235

cct cac ctg ctg ctt ctc ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc 1193

Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala

240	245	250	
ttc tgg agc ctg aag acc cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata			1241
Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile			
255	260	265	
tgg gcc gtc ccc agc cct gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc			1289
Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly			
270	275	280	
tgc agc gga gac ttc aag aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc			1337
Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser			
285	290	295	
agc ctg gag ctg gga ccc tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag			1385
Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu			
300	305	310	315
gtg tac agc tgc cac cca ccc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc acc			1433
Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr			
320	325	330	
agc ccc ggg gac gaa gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg gtg			1481
Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val			
335	340	345	

gtc att cct ccg cca ctt tcg agc cct gga ccc cag gcc agc taa 1526

Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

350

355

360

tgaggctgac tggatgtcca gagctggcca ggccactggg ccctgagcca gagacaaggt 1586

cacctgggct gtgatgtgaa gacacctgca gcctttggtc tcctggatgg gcctttgagc 1646

ctgatgttta cagtgtctgt gtgtgtgtgc atatgtgtgt gtgtgcatat gcatgtgtgt 1706

gtgtgtgtgt gtcttaggtg cgcagtgga tgtccacgtg tgtgtgattg cacgtgcctg 1766

tgggcctggg ataatgcca tggactcca tgcattcacc tgccctgtgc atgtctggac 1826

tcacggagct cacccatgtg cacaagtgtg cacagtaaac gtgtttgtgg tcaacaga 1884

<210> 3

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

1

5

10

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln

95

100

105

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala

110

115

120

Asp Leu Ser Gly Leu Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro

125

130

135

Gln Arg Leu Glu Leu

140

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 1729

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (441)..(872)

&lt;400&gt; 4

ggcagccagc ggcctcagac agaccactg gcgtctctct gctgagtgac cgtaagctcg 60

gcgtctggcc ctctgcctgc ctctccctga gtgtggctga cagccacgca gctgtgtctg 120

tctgtctgcg gcccgatgc cctgctgcg gccgctggt accttccttg ccgtctcttt 180

cctctgtctg ctgctctgtg ggacacctgc ctggaggccc agctgccgt catcagagtg 240

acaggtctta tgacagcctg attggtgact cgggctgggt gtggattctc accccaggcc 300

tctgcctgct ttctcagacc ctcatctgtc acccccacgc tgaaccacgc tgcacacccc 360

agaagcccat cagactgccc ccagcacacg gaatggattt ctgagaaaga agccgaaaca 420

gaagggccgt gggagtcagc atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg 473

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

1

5

10

ctg ctg ctc cag gga ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc 521

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

gat tac ctc cag acg gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac 569

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

ccc agc acg ctc acc ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag 617

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

GAC GAG GCC ACC TCC TGC AGC CTC CAC AGG TCG GCC CAC AAT GCC ACG 665

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

CAT GCC ACC TAC ACC TGC CAC ATG GAT GTA TTC CAC TTC ATG GCC GAC 713

His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

GAC ATT TTC AGT GTC AAC ATC ACA GAC CAG TCT GGC AAC TAC TCC CAG 761

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln

95

100

105

GAG TGT GGC AGC TTT CTC CTG GCT GAG AGC AAG TCC GAG GAG AAA GCT 809

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala

110

115

120

gat ctc agt gga ctc aag aag tgt ctc cct cct ccc cct gga gtt ccg 857

Asp Leu Ser Gly Leu Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro

125

130

135

caa aga ctc gag cta tgagctgcag gtgcgggcag ggcccatgcc tggctcctcc 912

Gln Arg Leu Glu Leu

140

taccagggga cctggagtga atggagtgc cgggtcatct ttcagacca gtcagaggag 972

ttaaaggaag gctggaaccc tcacctgtg cttctcctcc tgcttgatc agtcttcatt 1032

cctgccttct ggagcctgaa gaccatcca ttgtggaggc tatggaagaa gatatgggcc 1092

gtccccagcc ctgagcgggt cttcatgccc ctgtacaagg gctgcagcgg agacttcaag 1152

aaatgggtgg gtgcaccett cactggctcc agcctggagc tgggaccctg gagcccagag 1212

gtgccctcca cctggaggt gtacagctgc caccaccca gcagccctgt ggagtgtgac 1272



ttcaccagcc ccggggacga aggaccccc cggagctacc tccgccagt ggtggtcatt 1332

cctccggcac ttctgagccc tggaccccag gccagctaata gaggtgact ggatgtccag 1392

agctggccag gccactgggc cctgagccag agacaaggta acctgggctg tgatgtgaag 1452

acacctgcag cctttggtct cctggatggg cctttgagcc tgatgtttac agtgtctgtg 1512

tgtgtgtgca tatgtgtgtg tgtgcatatg catgtgtgtg tgtgtgtgtg tcttaggtgc 1572

gcagtggcat gtccacgtgt gtgtgattgc acgtgcctgt gggcctggga taatgcccat 1632

ggtactccat gcattcacct gccctgtgca tgtctggact cacggagctc acctatgtgc 1692

acaagtgtgc acagtaaagc tgtttgtggt caacaga

1729

<210> 5

<211> 237

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Pro Arg Met Pro Pro Thr Pro Ala Thr Trp Met Tyr Ser Thr Ser

1

5

10

15

Trp Pro Thr Thr Phe Ser Val Ser Thr Ser Gln Thr Ser Leu Ala Thr

20

25

30

Thr Pro Arg Ser Val Ala Ala Phe Ser Trp Leu Arg Ala Ser Pro Arg

35

40

45

Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu

50

55

60

Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro

65

70

75

80

Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro

85

90

95

Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro

100

105

110

His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe

115

120

125

Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp

130

135

140

Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys

145                      150                      155                      160

Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser

165                      170                      175

Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val

180                      185                      190

Tyr Ser Cys His Pro Pro Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser

195                      200                      205

Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val

210                      215                      220

Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

225                      230                      235

<210> 6

<211> 1729

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (659)..(1368)

&lt;400&gt; 6

ggcagccagc ggcctcagac agaccactg gcgtctctct gctgagtgac cgtaagctcg 60

gcgtctggcc ctctgcctgc ctctccctga gtgtggctga cagccacgca gctgtgtctg 120

tctgtctgcg gcccgatgcat cctgtctgcg gccgcctggt accttccttg ccgtctcttt 180

cctctgtctg ctgctctgtg ggacacctgc ctggaggccc agctgcccgt catcagagtg 240

acaggtctta tgacagcctg attggtgact cgggctgggt gtggattctc accccaggcc 300

tctgcctgct ttctcagacc ctcatctgtc acccccacgc tgaaccacgc tgccaccccc 360

agaagcccat cagactgccc ccagcacacg gaatggattt ctgagaaaga agccgaaaca 420

gaaggcccggt gggagtcagc atgccgcgtg gctgggccgc ccccttgctc ctgctgctgc 480

tccaggaggagg ctggggctgc cccgacctg tctgctacac cgattacctc cagacggtca 540

tctgcatcct ggaaatgtgg aacctccacc ccagcacgct cacccttacc tggcaagacc 600

agtatgaaga gctgaaggac gaggccacct cctgcagcct ccacaggtcg gccacaaa 658

atg cca cgc atg cca cct aca cct gcc aca tgg atg tat tcc act tca 705

Met Pro Arg Met Pro Pro Thr Pro Ala Thr Trp Met Tyr Ser Thr Ser

1	5	10	15	
tgg ccg acg aca ttt tca gtg tca aca tca cag acc agt ctg gca act				753
Trp Pro Thr Thr Phe Ser Val Ser Thr Ser Gln Thr Ser Leu Ala Thr				
	20	25	30	
act ccc agg agt gtg gca gct ttc tcc tgg ctg aga gca agt ccg agg				801
Thr Pro Arg Ser Val Ala Ala Phe Ser Trp Leu Arg Ala Ser Pro Arg				
	35	40	45	
aga aag ctg atc tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc ctg				849
Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu				
	50	55	60	
gag ttc cgc aaa gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg ccc				897
Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro				
65	70	75	80	
atg cct ggc tcc tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac ccg				945
Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro				
	85	90	95	
gtc atc ttt cag acc cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac cct				993
Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro				
	100	105	110	

cac ctg ctg ctt ctc ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc ttc 1041

His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe

115

120

125

tgg agc ctg aag acc cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata tgg 1089

Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp

130

135

140

gcc gtc ccc agc cct gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc tgc 1137

Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys

145

150

155

160

agc gga gac ttc aag aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc agc 1185

Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser

165

170

175

ctg gag ctg gga ccc tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag gtg 1233

Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val

180

185

190

tac agc tgc cac cca ccc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc acc agc 1281

Tyr Ser Cys His Pro Pro Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser

195

200

205

ccc ggg gac gaa gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg gtg gtc 1329

Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val

210	215	220	
att cct ccg cca ctt tcg agc cct gga ccc cag gcc agc taatgaggct			1378
Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser			
225	230	235	
gactggatgt ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa ggtcacctgg			1438
gctgtgatgt gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg agcctgatgt			1498
ttacagtgtc tgttgtgtg tgcataatgtg tgttgtgtgca tatgcatgtg tgttgtgtg			1558
tgtgtcttag gtgcgcagtg gcatgtccac gtgttgtgtga ttgcacgtgc ctgtgggcct			1618
gggataatgc ccatggtact ccatgcattc acctgccctg tgcattgtctg gactcacgga			1678
gctcacccat gtgcacaagt gtgcacagta aacgtgtttg tggtaaacaga			1729

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 538

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

1

5

10

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln

95

100

105

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro

110

115

120

Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg

125

130

135



Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln

140 145 150 155

Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro

160 165 170

Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro

175 180 185

Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly

190 195 200

Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp

205 210 215

Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn

220 225 230 235

Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala

240 245 250

Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile

255 260 265

Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly

270 275 280

Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser

285

290

295

Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu

300

305

310

315

Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu

320

325

330

Thr Glu Leu Gln Glu Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro

335

340

345

Lys Pro Ser Phe Trp Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr

350

355

360

Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val

365

370

375

Thr Val Leu Asp Ala Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu

380

385

390

395

Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser

400

405

410

Pro Gly Leu Glu Asp Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser

415

420

425

Cys Gly Cys Val Ser Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly

430

435

440

Ser Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp

445

450

455

Ala Gly Gly Leu Pro Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu

460

465

470

475

Ser Glu Ala Gly Ser Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp

480

485

490

Ser Gly Phe Val Gly Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe

495

500

505

Thr Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp

510

515

520

Val Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

525

530

535

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 2415

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (441)..(2054)

&lt;400&gt; 8

```

ggcagccagc ggcctcagac agaccactg gcgtctctct gctgagtgac cgtaagctcg      60

gcgtctggcc ctctgcctgc ctctccctga gtgtggctga cagccacgca gctgtgtctg      120

tctgtctgcg gcccgatgc cctgctgcg gccgctggt accttccttg cgtctcttt      180

cctctgtctg ctgctctgtg ggacacctgc ctggaggccc agtgcccgt catcagagt      240

acaggtctta tgacagcctg attggtgact cgggctgggt gtggattctc accccaggcc      300

tctgcctgct ttctcagacc ctcatctgtc acccccacgc tgaaccacgc tgccaccccc      360

agaagcccat cagactgccc ccagcacacg gaatggattt ctgagaaaga agccgaaaca      420

gaaggcccgt gggagtcagc atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg      473

```

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu

ctg ctg ctc cag gga ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc 521  
Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr  
15 20 25

gat tac ctc cag acg gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac 569  
Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His  
30 35 40

ccc agc acg ctc acc ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag 617  
Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys  
45 50 55

gac gag gcc acc tcc tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg 665  
Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr  
60 65 70 75

cat gcc acc tac acc tgc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac 713  
His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp  
80 85 90

gac att ttc agt gtc aac atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag 761  
Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln  
95 100 105

gag tgt ggc agc ttt ctc ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct 809  
Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro

110	115	120	
ttc aac gtg act gtg acc ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc			857
Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg			
125	130	135	
tca gat tac gaa gac cct gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag			905
Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln			
140	145	150	155
tat gag ctg cag tac agg aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg			953
Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro			
160	165	170	
agg aga aag ctg atc tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc			1001
Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro			
175	180	185	
ctg gag ttc cgc aaa gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg			1049
Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly			
190	195	200	
ccc atg cct ggc tcc tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac			1097
Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp			
205	210	215	

ccg gtc atc ttt cag acc cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac 1145

Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn

220 225 230 235

cct cac ctg ctg ctt ctc ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc 1193

Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala

240 245 250

ttc tgg agc ctg aag acc cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata 1241

Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile

255 260 265

tgg gcc gtc ccc agc cct gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc 1289

Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly

270 275 280

tgc agc gga gac ttc aag aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc 1337

Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser

285 290 295

agc ctg gag ctg gga ccc tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag 1385

Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu

300 305 310 315

gtg tac agc tgc cac cca cca cgg agc ccg gcc aag agg ctg cag ctc 1433

Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu

320	325	330	
acg gag cta caa gaa cca gca gag ctg gtg gag tct gac ggt gtg ccc			1481
Thr Glu Leu Gln Glu Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro			
335	340	345	
aag ccc agc ttc tgg ccg aca gcc cag aac tcg ggg ggc tca gct tac			1529
Lys Pro Ser Phe Trp Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr			
350	355	360	
agt gag gag agg gat cgg cca tac ggc ctg gtg tcc att gac aca gtg			1577
Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val			
365	370	375	
act gtg cta gat gca gag ggg cca tgc acc tgg ccc tgc agc tgt gag			1625
Thr Val Leu Asp Ala Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu			
380	385	390	395
gat gac ggc tac cca gcc ctg gac ctg gat gct ggc ctg gag ccc agc			1673
Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser			
400	405	410	
cca ggc cta gag gac cca ctc ttg gat gca ggg acc aca gtc ctg tcc			1721
Pro Gly Leu Glu Asp Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser			
415	420	425	



tgt ggc tgt gtc tca gct ggc agc cct ggg cta gga ggg ccc ctg gga 1769  
Cys Gly Cys Val Ser Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly  
430 435 440

agc ctc ctg gac aga cta aag cca ccc ctt gca gat ggg gag gac tgg 1817  
Ser Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp  
445 450 455

gct ggg gga ctg ccc tgg ggt ggc cgg tca cct gga ggg gtc tca gag 1865  
Ala Gly Gly Leu Pro Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu  
460 465 470 475

agt gag gcg ggc tca ccc ctg gcc ggc ctg gat atg gac acg ttt gac 1913  
Ser Glu Ala Gly Ser Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp  
480 485 490

agt ggc ttt gtg ggc tct gac tgc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc 1961  
Ser Gly Phe Val Gly Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe  
495 500 505

acc agc ccc ggg gac gaa gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg 2009  
Thr Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp  
510 515 520

gtg gtc att cct ccg cca ctt tcg agc cct gga ccc cag gcc agc taa 2057  
Val Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

525

530

535

tgaggctgac tggatgtcca gagctggcca ggccactggg ccctgagcca gagacaaggt 2117  
cacctgggct gtgatgtgaa gacacctgca gcctttggtc tcctggatgg gcctttgagc 2177  
ctgatgttta cagtgtctgt gtgtgtgtgc atatgtgtgt gtgtgcatat gcatgtgtgt 2237  
gtgtgtgtgt gtcttaggtg cgcagtggca tgtccacgtg tgtgtgattg cacgtgcctg 2297  
tgggcctggg ataatgcca tgg tactcca tgcattcacc tgcctgtgc atgtctggac 2357  
tcacggagct cacccatgtg cacaagtgtg cacagtaaac gtgtttgtgg tcaacaga 2415

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Artificially Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 9

cgggtcccc ctttcaacgt gactgtgacc

<210> 10

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 10

ggcaagcttc agtatgagct gcagtacagg

30

<210> 11

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 11

accctctgac tgggtctgaa agatgaccgg

30

<210> 12

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Artificially Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 12

catgggcct gccgcacct gcagtcata

30

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 1128

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(1125)

&lt;400&gt; 13

atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg ctg ctc cag gga 48

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc gat tac ctc cag acg 96

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac ccc agc acg ctc acc 144

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag gac gag gcc acc tcc 192

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50

55

60

tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg cat gcc acc tac acc 240

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65

70

75

80

tgc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac gac att ttc agt gtc 288

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85

90

95

aac atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag gag tgt ggc agc ttt 336

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100

105

110

ctc ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct ttc aac gtg act gtg 384

Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val

115

120

125

acc ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc tca gat tac gaa gac 432  
Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp  
130 135 140

cct gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag tat gag ctg cag tac 480  
Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr  
145 150 155 160

agg aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg agg aga aag ctg atc 528  
Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile  
165 170 175

tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc ctg gag ttc cgc aaa 576  
Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys  
180 185 190

gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg ccc atg cct ggc tcc 624  
Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser  
195 200 205

tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac ccg gtc atc ttt cag 672  
Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln  
210 215 220

acc cag tca gag acc gcc tgg atc tcc ttg gtg acc gct ctg cat cta 720

Thr Gln Ser Glu Thr Ala Trp Ile Ser Leu Val Thr Ala Leu His Leu  
 225 230 235 240

gtg ctg ggc ctc agc gcc gtc ctg ggc ctg ctg ctg ctg agg tgg cag 768  
 Val Leu Gly Leu Ser Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Arg Trp Gln  
 245 250 255

ttt cct gca cac tac agg aga ctg agg cat gcc ctg tgg ccc tca ctt 816  
 Phe Pro Ala His Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu Trp Pro Ser Leu  
 260 265 270

cca gac ctg cac cgg gtc cta gcc cag tac ctt agg gac act gca gcc 864  
 Pro Asp Leu His Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg Asp Thr Ala Ala  
 275 280 285

ctg agc ccg ccc aag gcc aca gtc tca gat acc tgt gaa gaa gtg gaa 912  
 Leu Ser Pro Pro Lys Ala Thr Val Ser Asp Thr Cys Glu Glu Val Glu  
 290 295 300

ccc agc ctc ctt gaa atc ctc ccc aag tcc tca gag agg act cct ttg 960  
 Pro Ser Leu Leu Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu Arg Thr Pro Leu  
 305 310 315 320

ccc ctg tgt tcc tcc cag gcc cag atg gac tac cga aga ttg cag cct 1008  
 Pro Leu Cys Ser Ser Gln Ala Gln Met Asp Tyr Arg Arg Leu Gln Pro  
 325 330 335

tct tgc ctg ggg acc atg ccc ctg tct gtg tgc cca ccc atg gct gag 1056  
 Ser Cys Leu Gly Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu  
 340 345 350

tca ggg tcc tgc tgt acc acc cac att gcc aac cat tcc tac cta cca 1104  
 Ser Gly Ser Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro  
 355 360 365

cta agc tat tgg cag cag cct tga 1128  
 Leu Ser Tyr Trp Gln Gln Pro  
 370 375

<210> 14

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly  
 1 5 10 15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr  
 20 25 30



Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50

55

60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65

70

75

80

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85

90

95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100

105

110

Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val

115

120

125

Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp

130

135

140

Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr

145

150

155

160

Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile

165

170

175

Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys

180

185

190

Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser

195

200

205

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln

210

215

220

Thr Gln Ser Glu Thr Ala Trp Ile Ser Leu Val Thr Ala Leu His Leu

225

230

235

240

Val Leu Gly Leu Ser Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Arg Trp Gln

245

250

255

Phe Pro Ala His Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu Trp Pro Ser Leu

260

265

270

Pro Asp Leu His Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg Asp Thr Ala Ala

275

280

285

Leu Ser Pro Pro Lys Ala Thr Val Ser Asp Thr Cys Glu Glu Val Glu

290

295

300

Pro Ser Leu Leu Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu Arg Thr Pro Leu

305                      310                      315                      320

Pro Leu Cys Ser Ser Gln Ala Gln Met Asp Tyr Arg Arg Leu Gln Pro

                         325                      330                      335

Ser Cys Leu Gly Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu

                         340                      345                      350

Ser Gly Ser Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro

                         355                      360                      365

Leu Ser Tyr Trp Gln Gln Pro

                         370                      375

<210> 15

<211> 1383

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1380)

<400> 15

atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg ctg ctg ctc cag gga 48

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1 5 10 15

ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc gat tac ctc cag acg 96

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20 25 30

gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac ccc agc acg ctc acc 144

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35 40 45

ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag gac gag gcc acc tcc 192

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50 55 60

tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg cat gcc acc tac acc 240

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65 70 75 80

tgc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac gac att ttc agt gtc 288

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85 90 95

aac atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag gag tgt ggc agc ttt 336

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100 105 110

ctc ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct ttc aac gtg act gtg 384  
Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val  
115 120 125

acc ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc tca gat tac gaa gac 432  
Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp  
130 135 140

cct gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag tat gag ctg cag tac 480  
Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr  
145 150 155 160

agg aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg agg aga aag ctg atc 528  
Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile  
165 170 175

tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc ctg gag ttc cgc aaa 576  
Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys  
180 185 190

gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg ccc atg cct ggc tcc 624  
Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser  
195 200 205

tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac ccg gtc atc ttt cag 672

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln

210

215

220

acc cag tca gag gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca 720

Thr Gln Ser Glu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225

230

235

240

ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 768

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245

250

255

ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 816

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

260

265

270

aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 864

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

275

280

285

aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 912

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

290

295

300

cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc 960

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

305

310

315

320

gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 1008  
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
325 330 335

tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc 1056  
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
340 345 350

aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 1104  
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
355 360 365

gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 1152  
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
370 375 380

ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 1200  
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
385 390 395 400

gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 1248  
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
405 410 415

ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 1296

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420

425

430

ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1344

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

435

440

445

tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga

1383

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

455

460

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 460

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 16

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45



Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser  
50 55 60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr  
65 70 75 80

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val  
85 90 95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe  
100 105 110

Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val  
115 120 125

Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp  
130 135 140

Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr  
145 150 155 160

Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile  
165 170 175

Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys

180

185

190

Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser

195

200

205

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln

210

215

220

Thr Gln Ser Glu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225

230

235

240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

245

250

255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

260

265

270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

275

280

285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

290

295

300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

305

310

315

320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

325

330

335

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

340

345

350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

355

360

365

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

370

375

380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

385

390

395

400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

405

410

415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420

425

430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

435

440

445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

455

460

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 477

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(474)

&lt;400&gt; 17

atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg ctg ctg ctc cag gga 48

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc gat tac ctc cag acg 96

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac ccc agc acg ctc acc 144

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag gac gag gcc acc tcc 192

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50	55	60	
tgc agc ctc cac agg tcg gcc cac aat gcc acg cat gcc acc tac acc			240
Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr			
65	70	75	80
tgc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac gac att ttc agt gtc			288
Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val			
85	90	95	
aac atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag gag tgt ggc agc ttt			336
Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe			
100	105	110	
ctc ctg gct gag agc aag tcc gag gag aaa gct gat ctc agt gga ctc			384
Leu Leu Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala Asp Leu Ser Gly Leu			
115	120	125	
aag aag tgt ctc cct cct ccc cct gga gtt ccg caa aga ctc gag cta			432
Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro Gln Arg Leu Glu Leu			
130	135	140	
agg gcg cgc cag gac tac aag gac gac gat gac aag acg cgt taa			477
Arg Ala Arg Gln Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Thr Arg			
145	150	155	

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 158

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 18

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50

55

60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65

70

75

80

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85

90

95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100

105

110

Leu Leu Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala Asp Leu Ser Gly Leu

115

120

125

Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro Gln Arg Leu Glu Leu

130

135

140

Arg Ala Arg Gln Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Thr Arg

145

150

155

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 144

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 19

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Ser Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50

55

60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65

70

75

80

Ser His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85

90

95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Phe Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100

105

110

Leu Arg Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala Asp Leu Ser Gly Leu

115

120

125

Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro Gln Arg Leu Glu Leu

130

135

= 140

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 1960

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 20



cagccagcgg cctcagacag acccactggc gtctctctgc tgagtgaccg taagctcggc 60

gtctggccct ctgcctgcct ctccctgagt gtggctgaca gccacgcage tgtgtctgtc 120

tgtctgcggc ccgtgcatcc ctgctgcggc cgcctggtac cttccttgcc gtctctttcc 180

tctgtctgct gctctgtggg acacctgcct ggaggcccag ctgcccgtca tcagagtgc 240

aggtcttatg acagcctgat tggtagctcg ggctgggtgt ggattctcac cccaggcctc 300

tgcctgcttt ctcagaccct catcggtcac ccccacgtg aaccagctg ccacccccag 360

aagcccatca gactgcccc agcacacgga atggatttct gagaaagaag ccgaaacaga 420

aggcccgtgg gagtcagc atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc tcc ttg ctc ctg 471

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Ser Leu Leu Leu

1

5

10

ctg ctg ctc cag gga ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc 519

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

gat tac ctc cag acg gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac 567

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

ccc agc acg ctc acc ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag 615

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

gac gag gcc acc tcc tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg 663

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

cat gcc acc tac acc agc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac 711

His Ala Thr Tyr Thr Ser His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

gac att ttc agt gtc aac atc aca gac cag tct ggc aac tac ttc cag 759

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Phe Gln

95

100

105

gag tgt ggc agc ttt ctc cgg gct gag agc aag tcc gag gag aaa gct 807

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Arg Ala Glu Ser Lys Ser Glu Glu Lys Ala

110

115

120

gat ctc agt gga ctc aag aag tgt ctc cct cct ccc cct gga gtt ccg 855

Asp Leu Ser Gly Leu Lys Lys Cys Leu Pro Pro Pro Pro Gly Val Pro

125

130

135

caa aga ctc gag cta tgagctgcag gtgcgggcag ggcccatgcc tggtcctcc 910

Gln Arg Leu Glu Leu

140

taccagggga cctggagtga atggagtgc cggtcctct ttcagacca gtcagaggag 970

ttaaaggaag gctggaaccc tcacctgctg cttctcctcc tgcttgctcat agtcttcatt 1030

cctgccttct ggagcctgaa gacccatcca ttgtggaggc tatggaagaa gatatgggcc 1090

gtccccagcc ctgagcgggt cttcatgccc ctgtacaagg gctgcagcgg agacttcaag 1150

aaatgggtgg gtgcaccctt cactggctcc agcctggagc tgggaccctg gagcccagag 1210

gtgccctcca ccctggaggt gtacagctgc caccaccac ggagcccggc caagaggctg 1270

cagctcacgg agctacaaga accagcagag ctggtggagt ctgacggtgt gcccagccc 1330

agcttctggc cgacagccca gaactcgggg ggctcagctt acagtgagga gagggatcgg 1390

ccatacggcc tgggtgccat tgacacagtg actgtgctag atgcagaggg gccatgcacc 1450

tgccctgca gctgtgagga tgacggctac ccagccctgg acctggatgc tggcctggag 1510

cccagcccag gcctagagga cccactcttg gatgcaggga ccacagtcct gtctgtggc 1570

tgtgtctcag ctggcagccc tgggctagga gggcccctgg gaagcctcct ggacagacta 1630

aagccacccc ttgcagatgg ggaggactgg gctggggggac tgccctgggg tggccggtca 1690

cctggagggg tctcagagag tgaggcgggc tcaccctgg ccggcctgga tatggacacg 1750

tttgacagtg gctttgtgtg ctctgactgc agcagccctg tggagtgtga cttcaccagc 1810

cccgggggac aaggaccccc ccggagctac ctccgccagt gggtggtcat tcctccgcca 1870

ctttcgagcc ctggacccca ggccagctaa tgaggctgac tggatgtcca gagctggcca 1930

ggccactggg ccctgagcca gaaaaaaaaa 1960

<210> 21

<211> 538

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Ser Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly

1

5

10

15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr

20

25

30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr

35

40

45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser

50

55

60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr

65

70

75

80

Ser His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val

85

90

95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Phe Gln Glu Cys Gly Ser Phe

100

105

110

Leu Arg Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val

115

120

125

Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Arg Arg Ser Asp Tyr Glu Asp

130

135

140

Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr

145

150

155

160

Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile

165

170

175

Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys

180

185

190

Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser

195

200

205

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln

210

215

220

Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu

225

230

235

240

Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys

245

250

255

Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser

260

265

270

Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe

275

280

285

Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly

290

295

300

Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His

305

310

315

320

Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu

325

330

335

Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp

340

345

350

Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp

355

360

365

Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala

370

375

380

Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro

385

390

395

400

Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp

405

410

415

Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser

420

425

430

Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg

435

440

445

Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro

450

455

460

Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser

465

470

475

480

Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Cys

485

490

495

Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp

500

505

510

Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro

515

520

525

Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

530

535

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 2115

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 22

cagccagcgg cctcagacag acccactggc gtctctctgc tgagtgaccg taagctcggc 60



gtctggccct ctgcctgcct ctcctgagt gtggctgaca gccacgcagc tgtgtctgtc 120

tgtctgcggc cctgcatcc ctgctgcggc cgcttggtac cttccttgcc gtctctttcc 180

tctgtctgct gctctgtggg acacctgcct ggaggcccag ctgcccgta tcagagtgc 240

aggtcttatg acagcctgat tggtagctcg ggctgggtgt ggattctcac cccaggectc 300

tgcctgcttt ctcagacct catcggtcac cccacgctg aaccagctg ccacccccag 360

aagcccatca gactgcccc agcacacgga atggatttct gagaaagaag ccgaaacaga 420

aggcccgtagg gtagcagc atg ccg cgt ggc tgg gcc gcc tcc ttg ctc ctg 471

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Ser Leu Leu Leu

1

5

10

ctg ctg ctc cag gga ggc tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc 519

Leu Leu Leu Gln Gly Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr

15

20

25

gat tac ctc cag acg gtc atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac 567

Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His

30

35

40

ccc agc acg ctc acc ctt acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag 615

Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys

45

50

55

gac gag gcc acc tcc tgc agc ctc cac agg tgc gcc cac aat gcc acg 663

Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr

60

65

70

75

cat gcc acc tac acc agc cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac 711

His Ala Thr Tyr Thr Ser His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp

80

85

90

gac att ttc agt gtc aac atc aca gac cag tct ggc aac tac ttc cag 759

Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Phe Gln

95

100

105

gag tgt ggc agc ttt ctc cgg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct 807

Glu Cys Gly Ser Phe Leu Arg Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro

110

115

120

ttc aac gtg act gtg acc ttc tca gga cag tat aat atc tcc agg cgc 855

Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Arg Arg

125

130

135

tca gat tac gaa gac cct gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag 903

Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln

140

145

150

155

tat gag ctg cag tac agg aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg 951

Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro

160

165

170

agg aga aag ctg atc tca gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc 999

Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro

175

180

185

ctg gag ttc cgc aaa gac tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg 1047

Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly

190

195

200

ccc atg cct ggc tcc tcc tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac 1095

Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp

205

210

215

ccg gtc atc ttt cag acc cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac 1143

Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn

220

225

230

235

cct cac ctg ctg ctt ctc ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc 1191

Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala

240

245

250

ttc tgg agc ctg aag acc cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata 1239

Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile

255	260	265	
tgg gcc gtc ccc agc cct gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc	1287		
Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly			
270	275	280	
tgc agc gga gac ttc aag aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc	1335		
Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser			
285	290	295	
agc ctg gag ctg gga ccc tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag	1383		
Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu			
300	305	310	315
gtg tac agc tgc cac cca cca cgg agc ccg gcc aag agg ctg cag ctc	1431		
Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu			
320	325	330	
acg gag cta caa gaa cca gca gag ctg gtg gag tct gac ggt gtg ccc	1479		
Thr Glu Leu Gln Glu Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro			
335	340	345	
aag ccc agc ttc tgg ccg aca gcc cag aac tcg ggg ggc tca gct tac	1527		
Lys Pro Ser Phe Trp Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr			
350	355	360	

agt gag gag agg gat cgg cca tac ggc ctg gtg tcc att gac aca gtg 1575

Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val

365

370

375

act gtg cta gat gca gag ggg cca tgc acc tgg ccc tgc agc tgt gag 1623

Thr Val Leu Asp Ala Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu

380

385

390

395

gat gac ggc tac cca gcc ctg gac ctg gat gct ggc ctg gag ccc agc 1671

Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser

400

405

410

cca ggc cta gag gac cca ctc ttg gat gca ggg acc aca gtc ctg tcc 1719

Pro Gly Leu Glu Asp Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser

415

420

425

tgt ggc tgt gtc tca gct ggc agc cct ggg cta gga ggg ccc ctg gga 1767

Cys Gly Cys Val Ser Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly

430

435

440

agc ctc ctg gac aga cta aag cca ccc ctt gca gat ggg gag gac tgg 1815

Ser Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp

445

450

455

gct ggg gga ctg ccc tgg ggt ggc cgg tca cct gga ggg gtc tca gag 1863

Ala Gly Gly Leu Pro Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu

460	465	470	475	
agt gag gcg ggc tca ccc ctg gcc ggc ctg gat atg gac acg ttt gac Ser Glu Ala Gly Ser Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp				1911
480		485	490	
agt ggc ttt gtg tgc tct gac tgc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc Ser Gly Phe Val Cys Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe				1959
495		500	505	
acc agc ccc ggg gac gaa gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg Thr Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp				2007
510		515	520	
gtg gtc att cct ccg cca ctt tcg agc cct gga ccc cag gcc agc Val Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser				2052
525		530	535	
taatgaggct gactggatgt ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagaaaaaa				2112
aaa				2115

<210> 23 :

<211> 411

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> 3' UTR

<222> (1)..(411)

<400> 23

taatgaggct gactggatgt ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa 60

ggtcacctgg gctgtgatgt gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg 120

agcctgatgt ttacagtgtc tgttgtgtgtg tgcataatgtg tgttgtgtgca tatgcatgtg 180

tgttgtgtgtg tgtgtcttag gtgcgcagtg gcatgtccac gtgtgtgtga ttgcacgtgc 240

ctgtgggcct gggataatgc ccatggtact ccatgcattc acctgccttg tgcattgtctg 300

gactcacgga gctcacccat gtgcacaagt gtgcacagta aacgtgtttg tgggtcaacag 360

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 411

<210> 24

<211> 877

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 3' UTR

&lt;222&gt; (1)..(877)

&lt;400&gt; 24

taatgaggct gactggatgt ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa 60

ggtcacctgg gctgtgatgt gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg 120

agcctgatgt ttacagtgc tgtgtgtgtg tgtgcatatg tgtgtgtgtg catatgcatg 180

tgtgtgtgtg tgtgtgtctt aggtgcgcag tggcatgtcc acgtgtgtgt gtgattgcac 240

gtgcctgtgg gcctgggata atgcccattg tactccatgc attcacctgc cctgtgcatg 300

tctggactca cggagctcac ccatgtgcac aagtgtgcac agtaaactgt tttgtggtca 360

acagatgaca acagccgtcc tccctcctag ggtcttgtgt tgcaagttgg tccacagcat 420

ctccggggct ttgtgggac agggcattgc ctgtgactga ggcggagccc agccctccag 480

cgtctgcctc caggagctgc aagaagtcca tattgttcct tateacctgc caacaggaag 540

cgaaagggga tggagtgagc ccatggtgac ctcggaatg gcaatttttt gggcggcccc 600



tggacgaagg tctgaatccc gactctgata cttcttggt gtgctacctg agccaagtcg 660

cctccccctct ctgggctaga gtttccttat ccagacagtg gggaaggcat gacacacctg 720

ggggaaattg gcgatgtcac ccgtgtacgg tacgcagccc agagcagacc ctcaataaac 780

gtcagcttcc ttctttctgc ggccagagcc gaggcgggcg ggggtgagaa catcaatcgt 840

cagcgacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 877

<210> 25

<211> 2791

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> 3' UTR

<222> (1)..(2791)

<400> 25

taatgaggct gactggatgt ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa 60

ggtcacctgg gctgtgatgt gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg 120

agcctgatgt ttacagtgtc tgtgtgtgtg tgtgcatatg tgtgtgtgtg catatgcatg 180

tgtgtgtgtg tgtgtgtctt aggtgcgcag tggcatgtcc acgtgtgtgt gtgattgcac 240  
gtgcctgtgg gcctgggata atgcccattg tactccatgc attcacctgc cctgtgcatg 300  
tctggactca cggagctcac ccatgtgcac aagtgtgcac agtaaactgt tttgtgtgca 360  
acagatgaca acagccgtcc tccctcctag ggtcttgtgt tgcaagttgg tccacagcat 420  
ctccggggct ttgtgggatc agggcattgc ctgtgactga ggcgaggccc agccctccag 480  
cgtctgcctc caggagctgc aagaagtcca tattgttcct tatcacctgc caacaggaag 540  
cgaaagggga tggagtgagc ccatggtgac ctcgggaatg gcaatttttt gggcggcccc 600  
tggacgaagg tctgaatccc gactctgata cttcttggt gtgctacctg agccaagtcg 660  
cctccctct ctgggctaga gtttccttat ccagacagt gggaaggcat gacacacctg 720  
ggggaaattg gcgatgtcac ccgtgtacgg tacgcagccc agagcagacc ctcaataaac 780  
gtcagcttcc ttccttctgc ggccagagcc gaggcgggcg ggggtgagaa catcaatcgt 840  
cagcgacagc ctgggcaccc gcggggccgt cccgcctgca gagggccact cgggggggtt 900  
tccaggetta aaatcagtec gtttcgtctc ttggaaacag ctccccacca accaagattt 960

ctttttctaa cttctgctac taagttttta aaaattccct ttatgcaccc aagagatatt 1020

tattaaacac caattacgta gcaggccatg gctcatggga cccaccccc gtggcactca 1080

tggagggggc tgcaggttg aactatgcag tgtgctcgg ccacacatcc tgcaggccc 1140

cctaccctgc cccaattcaa tctgccaat aaatcctgtc ttatttggtc atcctggaga 1200

attgaaggga ggtcaagttg tttgtcaatg atttgtcaga gaacctgttg aatgtgaat 1260

taagaagcta agaaaatatt tcttagcaac attttctttt tctttttttt tttttcttt 1320

tgagacagag tctcactctc gtcgccagg ctggaatgca gtggtgcgat ctcggctctc 1380

tgcaacctct gtctcccggg ttcaagcat ttcctgcgtc agccccagag tagctggaat 1440

tacaggcaca caccaccag cctggcta atttgtattt ttagtagagc tggggccacc 1500

ctggcccggc cccgtcttc tccccaaagg tcagactgca ggctgcaggc ctgtgctgga 1560

ggagccagct ctagctcacc catgcttttg caacagggtc gggttggaag tcagcacagg 1620

tcagtcctgc ggaaggttc ttcgtgactc atctgtgaag tgggttggtt gggagaggta 1680

gctgagagaa tgcagagag tctcgggtc ctggcaggag gctggaaggt tctagaacac 1740

tgatggttat aagagtggga ctgtgagcct gggatcgggg ggtgtgagac ttgatggga 1800

gcacaagagt ggaaacacag cttctgcacg gagcaggcgc agccctcaac acccctgca 1860

cctgcaccct agggactctt gggctcagat gtgctgtggt tttcacacct tcttgggggc 1920

aacaggttcc aggagccacc tgtgggtgcc acctgagcca caggctccca ggaaagcagc 1980

acagctctcc tgcaccaga gcttgctggg tggcggaggg gaacacagat ggttggggaa 2040

ggcctgaggc cagattgggg gactctggac tggggcagat gaggtcctc agaatccac 2100

cttgaaggg aactcagctt ataaacacag aggagcaaag ttggagggcc gggcgtagtg 2160

gtcacacct gtgatctcag cactttggga ggccaaggaa ggtggatcac ttgaggccag 2220

gagttcgaga ccagcctggg caacatagca aggccccatc tctacaaaaa ttattatttt 2280

ttaaaaaat tagccagggtg tgggtgtgct tgcctatagt ccagctact cgggaggcta 2340

aggtgggagg atcgtggag ccaggaatt tgaggctgca gtgagctgtg attacaccgt 2400

tgcactccag cctgggtcac agatcaagac cctgtctctt aaaaataaaa gttggagaca 2460

agagctggct cacctgaaag gagggattag taggtaggag ggtggatgga ggatggatgg 2520

atgtgtgggt ggataggaag atggtattaa gttggtgcaa aagtctttga tattactctt 2580

aatggcttta ataaaaagct tgaaggaaga atgattgggt ggatagacag agataaatgc 2640

atactggaaa caaagataaa gataaaacac aagttatacc aggccagcaa ctctattttg 2700

ttcactgcct ttagtcccag cctggcacat agtaggcact caataaagcc tgattttag 2760

caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2791

<210> 26

<211> 907

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> 3' UTR

<222> (1)..(907)

<400> 26

tgagctgcag gtgcgggcag ggcccatgcc tggctcctcc taccagggga cctggagtga 60

atggagtgcac ccggtcatct ttcagaccca gtcagaggag tttaaaggaag gctggaaccc 120

tcacctgctg cttctectcc tgcttgtcat agtcttcatt cctgccttct ggagcctgaa 180

gacccatcca ttgtggaggc tatggaagaa gatatgggcc gtccccagcc ctgagcggtt 240

cttcatgccc ctgtacaagg gctgcagcgg agacttcaag aaatgggtgg gtgcaccctt 300

cactggctcc agcctggagc tgggaccctg gagcccagag gtgccctcca ccttgaggtt 360

gtacagctgc caccaccca gcagccctgt ggagtgtgac ttcaccagcc ccggggacga 420

aggaccccc cggagctacc tccgccagtg ggtggtcatt cctccgccac tttegagccc 480

tggacccag gccagctaatt gaggtgact ggatgtccag agctggccag gccactgggc 540

cctgagccag agacaaggtc acctgggctg tgatgtgaag acacctgcag cctttggtct 600

cctggatggg cctttgagcc tgatgtttac agtgtctgtg tgtgtgtgca tatgtgtgtg 660

tgtgcatatg catgtgtgtg tgtgtgtgtg tcttaggtgc gcagtggcat gtccacgtgt 720

gtgtgattgc acgtgcctgt gggcctggga taatgcccat ggtactccat gcattcacct 780

gccctgtgca tgtctggact cacggagctc acctatgtgc acaagtgtgc acagtaaacg 840

tgtttggtt caacagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaa

907

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 3818

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 3' UTR

&lt;222&gt; (1)..(3818)

&lt;400&gt; 27

tgagctgcag gtgcgggcag ggcccatgcc tggctcctcc taccagggga cctggagtga 60

atggagtgc ccggtcatct ttcagacca gtcagaggag ttaaaggaag gctggaaccc 120

tcacctgctg cttctcctcc tgettgtcat agtcttcatt cctgccttct ggagcctgaa 180

gacctatcca ttgtggaggc tatggaagaa gatatgggcc gtcccagcc ctgagcggtt 240

cttcatgccc ctgtacaagg gctgcagcgg agacttcaag aaatgggtgg gtgcaccctt 300

cactggctcc agcctggagc tgggacctg gagcccagag gtgccctcca ccctggaggt 360

gtacagctgc caccaccac ggagcccggc caagaggctg cagctcacgg agctacaaga 420

accagcagag ctggtggagt ctgacggtgt gccaagccc agcttctggc cgacagccca 480

gaactcgggg ggctcagctt acagtgagga gagggatcgg ccatacggcc tgggtgccat 540

tgacacagtg actgtgctag atgcagaggg gccatgcacc tggccctgca gctgtgagga 600

tgacggctac ccagccctgg acctggatgc tggcctggag ccagcccag gcctagagga 660

cccactcttg gatgcaggga ccacagtcct gtcctgtggc tgtgtctcag ctggcagccc 720

tgggctagga gggcccctgg gaagcctcct ggacagacta aagccacccc ttgcagatgg 780

ggaggactgg gctgggggac tgcctgggg tggccggtca cctggagggg tctcagagag 840

tgaggcgggc tcaccctgg ccggcctgga tatggacacg tttgacagtg gctttgtggg 900

ctctgactgc agcagccctg tggagtgtga cttcaccagc cccggggacg aaggaccccc 960

ccggagctac ctccgccagt ggggtgtcat tcctccgcca ctttcgagcc ctggacccca 1020

ggccagctaa tgaggctgac tggatgtcca gagctggcca ggccactggg ccctgagcca 1080

gagacaaggt cacctgggct gtgatgtgaa gacacctgca gcctttggtc tcctggatgg 1140

gcctttgagc ctgatgttta cagtgtctgt gtgtgtgtgt gcatatgtgt gtgtgtgcat 1200



atgcatgtgt gtgtgtgtgt gtgtcttagg tgcgcagtgg catgtccacg tgtgtgtgtg 1260

attgcacgtg cctgtgggcc tgggataatg cccatggtag tccatgcatt cacctgccct 1320

gtgcatgtct ggactcacgg agctcaccca tgtgcacaag tgtgcacagt aaacgtgttt 1380

gtggtcaaca gatgacaaca gccgtcctcc ctctagggt cttgtgttgc aagttggtec 1440

acagcatctc cggggctttg tgggatcagg gcattgcctg tgactgaggc ggagcccagc 1500

cctccagcgt ctgcctccag gagctgcaag aagtcctat tgttccttat cacctgcca 1560

caggaagcga aaggggatgg agtgagccca tggtagctc gggaatggca attttttggg 1620

cggcccctgg acgaaggtct gaatcccgac tctgatacct tctggctgtg ctacctgagc 1680

caagtcgcct cccctctctg ggctagagtt tccttatcca gacagtgggg aaggcatgac 1740

acacctgggg gaaattggcg atgtaccgg tgtacgttac gcagcccaga gcagaccctc 1800

aataaacgtc agcttccttc cttctgcggc cagagccgag gcgggcgggg gtgagaacat 1860

caatcgtcag cgacagcctg ggcacccggc gggccgtccc gcctgcagag ggccactcgg 1920

gggggtttcc aggttaaaa tcagtcggtt tcgtctcttg gaaacagctc cccaccaacc 1980

aagatttctt tttctaactt ctgtactaa gtttttaaaa attcccttta tgcaccaag 2040

agatatttat taaacaccaa ttacgtagca ggccatggct catgggaccc acccccctg 2100

gcactcatgg agggggctgc aggttgaac tatgcagtgt gtcgggcca cacatcctgc 2160

tgggccccct accctgcccc aattcaatcc tgccaataaa tcctgtctta tttgttcac 2220

ctggagaatt gaaggaggt caagttgttt gtcaatgatt tgcagagaa cctgttgaaa 2280

tgtgaattaa gaagctaaga aaatatttct tagcaacatt ttcttttct ttttttttt 2340

ttcttttga gacagagtct cactctctgc gccaggctg gaatgcagt gtgcgatctc 2400

ggctctctgc aacctctgct tcccgggttc aagcgatttc ctgcgtcagc cccagagtag 2460

ctggaattac aggcacacac caccagcct ggctaatttt tgtattttta gtagagctgg 2520

ggccaccctg gcccgcccc gtcttctctc ccaaaggtca gactgcaggc tgcagggtg 2580

tgctggagga gccagctcta gtcacccat gcttttgcaa cagggtcggg ttggaagtca 2640

gcacaggtca gtctgcgga aggttccttc gtgactcatc tgtgaagtgg ggtggttgg 2700

agaggtagct gagagaatgc atgagagtcc tcggtgcctg gcaggaggct ggaagttct 2760

agaacactga tggttataag agtgggactg tgagcctggg atcggggggt gtgagacttg 2820

gatgggagca caagagtgga aacacagctt ctgcacggag caggcgcagc cctcaacacc 2880

ccgtgcacct gcaccctagg gactcttggg tccagatgtg ctgtggtttt cacaccttct 2940

tgggggcaac aggttccagg agccacctgt gggtgccacc tgagccacag gctcccagga 3000

aagcagcaca gctctcctgc acccagagct tgctgggtgg cggaggggaa cacagatggg 3060

tggggaaggc ctgaggccag attgggggac tctggactgg ggcagatgag gctctcaga 3120

atcccacctt tgaagggaac tcagcttata aacacagagg agcaaagttg gagggccggg 3180

cgtagtggtt cacacctgtg atctcagcac tttgggaggc caaggaaggt ggatcacttg 3240

aggccaggag ttcgagacca gcttgggcaa catagcaagg ccccatctct aaaaaatta 3300

ttatTTTTTTT aaaaaattag ccaggtgtgg tgggtgcttg ctatagtccc agctactcgg 3360

gaggctaagg tgggaggatc gctggagccc aggaatttga ggctgcagtg agctgtgatt 3420

acaccgttgc actccagcct gggtcacaga tcaagaccct gtctcttaaa aataaaagtt 3480

ggagacaaga gctggctcac ctgaaaggag ggattagtag gtaggagggt ggatggagga 3540

tggatggatg tgtgggtgga taggaagatg gtattaagtt ggtgcaaaag tctttgatat 3600

tactcttaat ggctttaata aaaagcttga aggaagaatg attggttgga tagacagaga 3660

taaatgcata ctggaaacaa agataaagat aaaacacaag ttataaccagg ccagcaactc 3720

tattttgttc actgccttta gtcccagcct ggcacatagt aggcactcaa taaagcctga 3780

ttttagcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3818

<210> 28

<211> 330

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<223> primer sequence(1-30,301-330)

mouse cDNA sequence(31-300)

<400> 28

ccggctcccc ctttcaacgt gactgtgacc ttctcaggac agtataatat ctccaggcgc 60

tcagattacg aagaccctgc cttctacatg ctgaaggcca agcttcagta tgagctgcag 120

tacaggaacc ggggagacc ctgggctgtg agtccgagga gaaagctgat ctcagtggac 180

tcaagaagtg tctccctect cccctggag ttccgcaaag actcgagcta tgagctgcag 240

gtcggggcag ggcccatgcc tggctcctcc taccagggga cctggagtga atggagtgc 300

ccggtcatct ttcagacca gtcagagggt 330

<210> 29

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 29

tccaggcgct cagattacga agaccctgcc

30

<210> 30

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 30

ACTCCAGGTC CCCTGGTAGG AGGAGCCAGG

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03351

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07K14/715, C07K19/00, C12N15/12, C12N5/10, C12P21/02,  
G01N33/50, C07K16/16/28, G01N33/53, C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07K14/715, C07K19/00, C12N15/12, C12N5/10, C12P21/02,  
G01N33/50, C07K16/16/28, G01N33/53, C12Q1/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. Biol. Chem. 271[23] (1996) Robb L. et al., "Structural Analysis of the Gene Encoding the Murine Interleukin-11 Receptor $\alpha$ -Chain and a Related Locus" p.13754-13761	1-21
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) Gainsford T. et al., "Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemapoeitic cells" p.14564-14568	1-21
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) Hilton D.J. et al., "Cloning and Characterization of a binding subunit of the interleukin 13 receptor that is also a component of the interleukin 4 receptor" p.497-501	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later than  
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority  
date and not in conflict with the application but cited to understand  
the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step  
when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such combination  
being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 September, 1999 (24. 09. 99)

Date of mailing of the international search report  
5 October, 1999 (05. 10. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>4</sup> C07K14/715, C07K19/00, C12N15/12, C12N5/10, C12P21/02, G01N33/50, C07K16/16/28, G01N33/53, C12Q1/68

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>4</sup> C07K14/715, C07K19/00, C12N15/12, C12N5/10, C12P21/02, G01N33/50, C07K16/16/28, G01N33/53, C12Q1/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq  
SwissProt/PIR/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J. Biol. Chem. 271[23] (1996) Robb L. et al. "Structural Analysis of the Gene Encoding the Murine Interleukin-11 Receptor $\alpha$ -Chain and a Related Locus" p. 13754-13761	1-21
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) Gainsford T. et al. "Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells" p. 14564-14568	1-21
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) Hilton D. J. et al. "Cloning and Characterization of a binding subunit of the interleukin 13 receptor that is also a component of the interleukin 4 receptor" p. 497-501	1-21

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 09. 99

国際調査報告の発送日

05.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

深草 亜子

4 B

9548

電話番号 03-3581-1101 内線 3448